TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr A. BRAULT

Médecin de l'hôpital Lariboisière
Chef des travaux pratiques d'anatomie pathologique
à la Faculté de médecine

PARIS
FÉLIX ALCAN, ÉDITEUR
108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1908

TITRES

Externe des hôpitaux	1874.
Interne provisoire	1876.
Interne des hôpitaux	1877-1880.
Docteur en médecine	1881.
Médecin des hôpitaux	1884.
Vice-président de la Société anatomique	1887.
Préparateur du cours d'anatomie pathologique	1882-1887.
Chef des Travaux pratiques d'anatomie pathologique à la Faculté	1887-1908.
Médecin de l'hôpital Tenon	1891-1900.
Médecin de l'hôpital Lariboisière	1900.
Chargé de cours de clinique annexe	1902.

ENSEIGNEMENT

Conférences d'anatomie pathologique, faites au laboratoire de la Faculté, en qualité de préparateur, 1882-1887, puis comme chef des Travaux pratiques d'anatomie pathologique, 1887-1908.

Comme chef des Travaux, a été chargé par le professeur V. Cornil de réorganiser l'enseignement pratique de l'anatomie pathologique. Cet enseignement était autrefois à peu près fictif, vu le grand nombre d'élèves appelés à le suivre (environ 400 par année) en regard de l'insuffisance numérique du personnel enseignant. Les conférences se rapprochaient des cours théoriques faits à l'amphithéâtre.

Depuis la modification apportée à l'enseignement, le nombre des moniteurs a été augmenté. Les élèves ont pu dès lors être répartis en groupes de 15 à 20, sous la direction d'un moniteur chargé de leur présenter les pièces macroscopiques, de leur expliquer les préparations histologiques et de les interroger sur les différents sujets traités pendant la durée des conférences. Il faudrait encore abaisser ce chiffre et faire suivre à chaque groupe un nombre de conférences plus élevé (24 à 30 par exemple). C'est à quoi l'on doit tendre aujourd'hui.

Pour compléter l'enseignement, il existe actuellement une collection de pièces anatomiques, encore incomplète sans doute, dont un assez grand nombre sont fixées dans leur coloration par les méthodes les plus récentes. Les progrès réalisés dans ces derniers temps pour obtenir ce résultat permettent d'espérer que nous ne reverrons plus l'époque où l'enseignement ne pouvait être assuré à cause de la pénurie du matériel destiné aux démonstrations pratiques.

TRAVAUX

L'ensemble de ces travaux comporte une suite d'études longtemps poursuivies d'anatomie pathologique, portant, soit sur un organe spécial *le rein*, soit sur des questions plus larges d'anatomie pathologique ou de pathologie générale : Études sur l'*inflammation*, sur les *artérites* et *les scléroses*, sur la pathologie des *tumeurs* comparée à celle des maladies infectieuses, sur *la glycogénie* et *la glycogénèse* dans les tumeurs, sur les *pigmentations*, etc.

Une partie de ces travaux a paru en monographies ou en volumes :

I. — Études sur la pathologie du rein

(En collaboration avec V. Cornil)

(1 volume de 310 pages avec 16 planches, 1884).

II. — De l'origine non bactérienne du carcinome

(in *Arch. gén. de méd.*, 82 pages, 1885).

III. — Étude sur l'inflammation

(in *Arch. gén. de méd.*, 75 pages, 1888).

IV. — Maladies du rein et des capsules surrénales

(in *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, 1re édition, 1893, 350 pages et 31 figures; 2e édition, 1902, 500 pages et 51 figures).

V. — Les artérites, leur rôle en pathologie

(1 vol., 174 pages, coll. Léauté, 1896).

VI. — Artérites et scléroses

(1 vol., 166 pages, coll. Léauté, 1897).

VII. — Article Tumeurs

(in *Manuel d'histologie pathologique* de Cornil et Ranvier, 3e édition, 1901, art. de 340 pages avec 155 figures, dont 61 nouvelles).

I

Travaux sur le Rein

1. — Note sur les lésions du rein dans l'albuminurie diphtéritique.

(*Journal de l'Anat. et de la Phys.* de Robin, avec 2 figures, 1880.)

Cette note comprend une étude analytique très fine des lésions cellulaires et des exsudats intratubulaires. L'étude de ces modifications était devenue beaucoup plus facile grâce aux nouvelles méthodes de fixation donnant des images d'une grande netteté (emploi de l'acide osmique en solution au centième).

Les lésions sont étudiées au niveau des tubes contournés, des tubes droits et des tubes collecteurs; les exsudats, dans toute l'étendue des systèmes glomérulo-tubulaires.

Dans l'albuminurie diphtéritique, il paraît y avoir altération primitive du sang par une substance qui est assimilée à un poison et rapprochée dans ses effets de la cantharidine. Comme conséquence de cette altération, il faut relever la congestion possible des capillaires glomérulaires et intertubulaires, la filtration du sang en nature (sérum, globules blancs, globules rouges) à travers les parois altérées, puis l'irritation des épithéliums des tubes contournés et des tubes collecteurs.

L'irritation des épithéliums sécréteurs aboutit à la production d'exsudats intra-cellulaires, composés de sérum, de substance colloïde spéciale, de fragments de globules rouges, de matière protéique très fine mélangée à des granulations hématiques; enfin d'exsudats intratubulaires avec toutes les variétés de reticulums, de boules d'exsudation, claires ou granuleuses.

En somme, cette néphrite, dans les premiers jours tout au moins, est une néphrite parenchymateuse ou épithéliale. Rien n'autorisait à en faire une néphrite diffuse, puisque le tissu conjonctif présentait des lésions diapé-

détiques assez légères et presque insignifiantes. Les agents infectieux de divers ordres ont été recherchés sans résultat.

Dans la première période de la variole, de la fièvre typhoïde et de la scarlatine on trouve dans le rein des lésions comparables; plus tard, les différences s'accentuent. Cette note précisait des lésions analogues indiquées par Lancereaux dans l'article Rein du *Dictionnaire Encyclopédique*, 1876. Elle rectifiait une assertion émise par Lecorché à la suite de certains auteurs allemands, qui croyaient que, dans les néphrites des maladies générales, seul l'épithélium des tubes droits et collecteurs était atteint.

2. — Contribution à l'étude des néphrites.

(Thèse inaug., avec 3 planches, 1881.)

Cette thèse a été préparée dans le laboratoire du Collège de France en suivant la technique histologique indiquée dans la note précédente.

La fixation par l'acide osmique, préconisée par Cornil dans un mémoire datant de 1879, présente sur les autres modes de fixation un avantage très réel, et les résultats qu'elle fournit n'ont guère été dépassés dans ces derniers temps, puisqu'elle permet de constater les détails les plus fins, même la bordure en brosse dont il est si souvent question aujourd'hui. En 1881, cette méthode de fixation constituait un progrès notable, car on trouvait énoncées dans plusieurs travaux de la même époque des critiques assez vives sur l'insuffisance des moyens dont on disposait. Rendu (Thèse d'agrégation, 1878) disait : L'étude histologique des cellules prises dans le détail est loin de fournir des résultats toujours nets si bien que des modifications structurales du protoplasma d'une immense gravité au point de vue du fonctionnement de l'épithélium peuvent échapper complètement aux moyens d'investigation dont nous disposons.

A partir du moment où la méthode est trouvée, ces objections tombent et la pathologie cellulaire du rein s'éclaire du même coup. En Allemagne,

la méthode de coction (Kochmethode) avait été considérée jusqu'alors comme la meilleure; depuis, l'emploi de l'acide osmique prévalut.

C'est en appliquant ce réactif à l'étude des néphrites, soit aiguës, soit chroniques, qu'ont été réunies un grand nombre d'observations sur lesquelles ce travail est basé.

En partant des lésions les plus communes pour arriver aux plus complexes on peut suivre, d'une façon trés régulière, les modifications du parenchyme rénal sous l'influence des maladies.

La thèse est divisée en trois parties, correspondant aux divisions acceptées à l'époque. La première comprend l'étude des *néphrites passagères;* la seconde, celle des *néphrites parenchymateuses*, et la troisiéme, celle *des néphrites interstitielles.*

Cette division paraîtrait aujourd'hui légérement surannée, car, ainsi que nous l'avons montré dans des mémoires ultérieurs, elle n'a plus de raison d'être, mais elle pouvait être conservée en 1881. Quant au terme de *néphrite mixte*, il est déjà presque définitivement écarté et avec raison, car il n'a pas de signification exacte.

Dans le chapitre I : *néphrites passagères*, sont étudiées les lésions du rein dans les maladies générales fébriles, diphtérie, variole, érysipéle, desquelles on rapproche les altérations constatées dans la fiévre typhoïde, la scarlatine, certaines pneumonies, et quelques intoxications (action des cantharides, etc.).

Ces lésions sont d'origine inflammatoire, elles portent à la fois sur les épithéliums, les glomérulos, les vaisseaux et le tissu conjonctif. Elles sont comparées à celles que provoque la cantharidine, aussi l'adultération primitive du plasma sanguin par des principes solubles ou par des éléments figurés est considérée comme la plus probable.

En tout cas, ce qu'il convient de retenir, c'est que les lésions ne sont

2

pas limitées aux tubes collecteurs (Lecorché), ou seulement aux épithéliums (Lancereaux), mais qu'elles portent sur la totalité des éléments, épithéliums, glomérules, vaisseaux.

Les cellules sont limitées à leur extrémité libre, soit par un bord réfringent et à apparence striée, soit par une extrémité claire.

L'irritation cellulaire a pour résultat la sécrétion, dans l'intérieur de la cellule, de substances coagulables, soit hyalines, soit grenues, de nature muqueuse ou albuminoïde, substances qui sont éliminées peu à peu, et se mélangent dans la lumière des conduits avec les produits de sécrétion et de filtration venus de plus haut et en particulier des glomérules.

Et, de fait, au niveau des épithéliums sécréteurs les exsudats intratubulaires sont très variés. Il sont composés de boules hyalines transparentes, sphériques ou ovoïdes, de dimensions très inégales, restées claires même après l'action de l'acide osmique et non colorées par le carmin ; soit de boules grenues, sur lesquelles le carmin et l'acide osmique ont une action plus marquée ; soit de boules beaucoup plus réfringentes et beaucoup plus foncées, colorées en rose vif par le carmin. Ces derniers éléments peuvent se présenter sous la forme de blocs assez irréguliers, limités par un réticulum.

Les blocs hyalins transparents sont probablement des blocs de mucus vulgaire, que l'acide acétique fait gonfler et disparaître, ainsi que Posner l'avait remarqué. Quant aux autres, ce sont des matières albuminoïdes, dont la composition et la nature ne sont pas exactement déterminées. Elles entrent dans la composition des cylindres cireux et colloïdes.

Il faut ajouter à ces éléments, des globules rouges, des globules blancs, et, quelquefois, mais en petite quantité, des débris de cellules épithéliales. Ces éléments figurés sont quelquefois suspendus dans une matière liquide amorphe, coagulée en noir par l'acide osmique, et qui doit être du sérum sanguin presque pur.

Tous les éléments, figurés ou non, dont il vient d'être question à propos des exsudats intratubulaires, subissent, en descendant dans les tubes excréteurs, des transformations successives et une fusion plus ou moins complète. La transformation ultime constitue les cylindres muqueux, granuleux et colloïdes — (Cornil 1879, Mayor 1880).

Les *infiltrations leucocytiques* manquent souvent. Pour cette raison, on ne doit pas qualifier les néphrites des fièvres du terme de *néphrites interstitielles diffuses*, au sens que prêtaient à cette expression Kelsch, Kiener, Wagner, Traube, Klebs et Coats. En un mot, les lésions épithéliales ne sont pas subordonnées aux altérations du tissu conjonctif, elles dépendent directement de la dyscrasie sanguine.

Certaines maladies peuvent donner lieu à des néphrites permanentes, la scarlatine et la fièvre typhoïde principalement. A propos de la scarlatine, on doit remarquer que la glomérulite, si développée dans cette maladie, ne lui est pas spéciale, on la rencontre à des degrés divers dans d'autres maladies infectieuses.

Dans le chapitre II, *les néphrites parenchymateuses* sont l'objet d'une critique assez longue.

Il ressort de cette discussion que, contrairement à l'opinion allemande, vulgarisée en France par les travaux de Kelsch, la lésion fondamentale de ces néphrites n'est pas la dégénérescence graisseuse.

Les épithéliums sont diversement altérés, le tissu conjonctif est souvent épaissi, et les glomérules sont fréquemment le siège de lésions avancées d'ordre inflammatoire. Cet ensemble d'altérations se rapporte bien à de vraies néphrites.

Dans leurs phases ultérieures, les néphrites parenchymateuses, subaigües, peuvent aboutir soit à un gros rein blanc, soit à un petit rein, chacune des variétés pouvant être lisse ou granuleuse.

Le chapitre III est consacré aux *néphrites interstitielles*. En comparant l'évolution des lésions aux observations cliniques, on voit qu'il n'y a pas parallélisme entre les symptômes observés et le développement plus ou moins marqué du tissu conjonctif. Pendant un temps de durée illimitée, la néoformation du tissu conjonctif est une lésion muette. Dans les atrophies progressives de la néphrite interstitielle, cette période silencieuse peut être fort longue.

Des conclusions de la thèse il convient de détacher cette remarque :

Les causes, qui amènent d'une part la néphrite parenchymateuse et de l'autre la néphrite interstitielle, peuvent-elles agir simultanément pour produire des néphrites mixtes? cela est possible, mais l'étiologie des néphrites est encore trop obscure pour que l'on puisse avancer une idée précise à ce sujet. Nous ne connaissons pas d'une façon suffisante le mode d'action de l'alcoolisme, de la syphilis, du saturnisme, pour nous faire une idée de l'action combinée de ces diverses maladies.

Il nous suffira de rappeler qu'en Angleterre, où les deux expressions *rein goutteux* et *petit rein contracté* étaient regardées comme synonymes, on a vu Roberts prétendre que la goutte n'entrait pour rien dans l'étiologie du petit rein contracté et qu'au contraire l'alcoolisme avait une importance prépondérante.

On voit, par la rapide énumération des principales idées soutenues dans cette thèse, que les anciennes divisions n'ont pas été conservées sans réserve. Déjà, pour dissiper les points obscurs que l'on rencontre dans toute observation de néphrite, on comprend la nécessité de faire appel à l'étiologie. L'analyse histologique des lésions méthodiquement poursuivie conduit à s'enquérir avant tout des conditions pathogéniques qui, une fois dégagées, permettent d'expliquer sans effort l'évolution générale des néphrites ainsi que les lésions correspondantes.

3. — Des formes anatomo-pathologiques du mal de Bright

(in *Arch. gén. de méd.*, 44 p., 1882).

Cette revue critique s'étend à l'ensemble des mémoires et travaux parus sur la pathologie du rein depuis 1874, c'est-à-dire depuis la publication du mémoire de Kelsch : Revue critique et recherches anatomo-pathologiques sur la maladie de Bright, *Arch. de Phys.*, 1874.

Le titre étant à peu près le même, il fallait s'expliquer sur la signification précise du terme *maladie* ou *mal de Bright*. Or, à n'en pas douter, ce terme n'a pas d'autre valeur que celui d'un syndrome clinique en rapport avec certaines lésions rénales, suffisantes pour le produire, mais souvent accompagnées d'altérations variées, qui donnent au rein des aspects différents les uns des autres, sans que la physionomie clinique en soit modifiée.

Déjà en 1876, Lancereaux, cherchant à expliquer pourquoi l'on avait conservé la dénomination de maladie de Bright, présentait des objections analogues, et, tout en reconnaissant que l'expression d'albuminurie était trop vague, et que celle de néphrite albumineuse impliquait la nature inflammatoire de la lésion, écartait l'idée de faire de la maladie de Bright une espèce morbide.

Aussi, dans cette Revue, dont seul le titre est en accord avec les idées de l'époque, les divisions proposées sont les suivantes : *néphrites aigües, néphrites glomérulaires diffuses* ou *subaigües* et *néphrites chroniques*.

Dans chacun de ces groupes, il existe de nombreuses variétés, ce qui signifie que la maladie de Bright correspond à des formes anatomiques nombreuses. Il est impossible de conserver l'ancienne division en néphrite parenchymateuse et néphrite interstitielle. Sans compter la dégénérescence amyloïde, acceptée déjà par nombre d'auteurs comme forme particulière, on rencontrera, dans l'histoire du paludisme et de la syphilis rénale, des aspects

différents toujours avec une symptomatologie comparable. Il faut les distinguer des anciens groupes.

Au cours de la description, on trouvera énumérées et discutées les nombreuses circonstances qui peuvent modifier la répartition des lésions épithéliales. Toutes ne sont pas d'ailleurs de même nature. C'est ainsi, par exemple, que la quantité de graisse contenue dans les cellules varie beaucoup d'une observation à l'autre. Si l'on joint à cela l'inégalité de prolifération du tissu conjonctif, on peut considérer qu'il en résulte au point de vue macroscopique uno multiplicité très grande des formes anatomiques.

En parcourant et en analysant les ouvrages et les monographies de Bartels, Rosenstein, Lancereaux, Cornil, Weigert, Kelsch et Kiener on arrive au même résultat.

Si des formes anatomiques différentes n'ont pas toujours une symptomatologie distincte, puisque beaucoup de lésions n'ont aucune traduction clinique, il est certain d'autre part que, si l'on vient a être renseigné sur l'évolution, la durée et la cause d'une néphrite, on est bien près de connaître la forme anatomique correspondante, car la connaissance de ces différents facteurs permet de reconstituer le mécanisme et la pathogénie des lésions observées. Ainsi, par exemple, à propos des atrophies rénales, il est assez facile de se rendre compte qu'il n'y a pas identité d'évolution et de localisation anatomique entre elles. On ne saurait comparer les lésions des néphrites glandulaires aux altérations que peuvent engendrer l'oblitération des vaisseaux ou l'obstruction des uretères. Or, Charcot ct Gombault avaient réuni dans un même chapitre la description de ces atrophies d'origine si opposée.

On sait aujourd'hui que ces trois séries de lésions correspondent à des processus pathogéniques absolument distincts. Et, cliniquement, l'évolution en est différente, tout au moins pendant une assez longue période. Plus tard, lorsque les accidents urémiques apparaissent, le tableau clinique est assez uniforme quelle qu'ait été la cause de destruction.

L'étude histologique très méthodiquement faite des lésions du rein conduit ainsi, assez rapidement, à rechercher les causes réelles des néphrites et quel est, dans chacune des variétés, l'agent probable d'irritation.

C'est dans cet esprit que cette revue a été rédigée, laissant dans l'ombre les anciennes divisions de néphrite parenchymateuse et de néphrite interstitielle, pour rechercher l'explication naturelle des lésions et des phénomènes observés au cours des néphrites dont l'étiologie est connue.

C'est, en résumé, utiliser les recherches de laboratoire en vue d'élucider les questions de physiologie pathologique et de pathogénie qui seules intéressent le médecin.

4. — Recherches histologiques relatives à l'état du foie, du poumon, du rein, dans l'empoisonnement par le phosphore et l'arsenic.

(En collaboration avec V. Cornil.)

(*Journal de l'Anatomie* de Robin, avec 2 planches, 1882.)

Ce travail avait été entrepris pour fixer certains points de pathologie cellulaire, en opposant les lésions purement nécrobiotiques aux lésions inflammatoires. Les travaux antérieurs de Lewin, Ranvier, Fritz et Verliac, Saikowsky, Trost, Rœsingh, Scolosuboff, etc. avaient déjà précisé un certain nombre de détails intéressants.

On ne saurait nier l'importance que présentent les processus nécrobiotiques d'emblée, correspondant à la destruction sur place, sans aucune trace d'inflammation, des éléments anatomiques dans la plupart des organes.

L'action du phosphore est telle, qu'un fragment de cette substance peut séjourner sous la peau, perdre de son poids, être absorbé et déterminer la stéatose des organes sans que le tissu conjonctif sous-cutané soit enflammé (expériences de Ranvier). Dans ces conditions, le phosphore provoque moins de réactions inflammatoires que le ferait un corps étranger.

Dans les expériences nouvelles, dont nous donnons ici le résumé, le phosphore et l'arsenic sont introduits par la voie stomacale.

Les lésions du rein consécutives à cette ingestion n'apparaissent pas aussi rapidement que celles du foie. En effet, après six heures d'empoisonnement, il existe peu de changement de structure, mais après vingt-quatre heures les tubes contournés ont déjà subi l'atteinte du poison. Les cellules sont restées en place et présentent toutes un noyau volumineux. Leurs limites sont encore très nettement dessinées, mais leur contenu est trouble, granuleux et mélangé d'une grande quantité de fines granulations graisseuses.

Les vaisseaux résistent assez longtemps à la transformation granulo-graisseuse, mais, vers le quatrième ou cinquième jour, la dégénérescence graisseuse de l'endothélium vasculaire peut être observée.

Au quatrième jour de l'empoisonnement, l'épithélium des tubes contournés est presque entièrement détruit. Déjà les cellules ne présentent plus de contour net que du côté de la lumière du tube. Elles sont en effet confondues par leurs bords. Leurs noyaux disparaissent sous l'amas des granulations graisseuses qui infiltrent le protoplasma.

On doit remarquer que la lumière des tubes est presque constamment libre. Il n'existe habituellement aucun exsudat dans l'intérieur des canalicules. Chez l'homme, on peut relever le même fait dans les altérations du rein qui accompagnent l'ictère grave. Les cellules des tubes contournés présentent à peu près leur volume normal, ainsi qu'une infiltration graisseuse généralisée.

Le rein n'est que partiellement altéré dans l'empoisonnement arsénical. Les congestions et les hémorrhagies, si fréquentes dans les intoxications phosphorées et arsenicales, doivent être mises sur le compte des altérations vasculaires et de la dégénérescence graisseuse de l'endothélium des vaisseaux. Ces hémorrhagies sont plus fréquentes et plus accusées à la

suite de l'empoisonnement arsenical et atteignent surtout la muqueuse de l'estomac.

Du côté du foie, la dégénérescence graisseuse semble débuter, au bout de six heures, par la périphérie du lobule hépatique, presque au contact des veines portes. D'abord localisée aux travées cellulaires juxta-portales, la dégénérescence envahit le lobule de la périphérie au centre. Déjà assez marquée au bout de vingt-quatre heures, elle s'accuse de jour en jour et l'on peut observer une dégénérescence totale au bout de six à huit jours.

La dégénérescence graisseuse atteint de même tous les organes, en particulier l'épithélium des alvéoles pulmonaires et le revêtement interne des capillaires du poumon, du myocarde et de la plupart des viscères.

Le but de ces expériences était de démontrer qu'il existe dans les organes des dégénérescences graisseuses d'emblée.

Elles ont permis en outre d'établir, une fois de plus, qu'il ne faut pas confondre la surcharge et la dégénérescence graisseuse des cellules. Les cellules atteintes de dégénérescence graisseuse sont des cellules mortes. Par contre, les éléments anatomiques dans lesquels la graisse est simplement déposée sont des cellules dans lesquelles la nutrition est ralentie, où les échanges se font mal, mais le noyau et le protoplasma donnent encore les réactions de la matière vivante.

5. — De l'inflammation des glomérules dans les néphrites albumineuses (glomérulite).

(En collaboration avec V. Cornil.)

(*Journal de l'Anatomie* de Ch. Robin, 34 pages, avec 3 planches, 1883.)

Les lésions glomérulaires sont d'une telle fréquence et prennent dans beaucoup de cas une si grande valeur, qu'avant d'entreprendre un exposé général des lésions du rein, il était utile d'étudier dans le détail les modi-

fications de la capsule de Bowmann et du peloton vasculaire du glomérule aux cours des néphrites.

Après un exposé sommaire de l'histologie normale du glomérule, rappelant la structure des capillaires, dont les cellules ne sont pas distinctes les unes des autres (non limitation par le nitrate d'argent), et celle de la couche rameuse située en dehors des anses, les altérations du glomérule sont successivement étudiées et décrites :

D'abord, dans les néphrites où la congestion et l'exsudation dominent, et où, en plus de la dilatation des vaisseaux, on ne constate qu'une légère saillie des cellules périvasculaires ainsi que la diapédèse des éléments figurés du sang (globules rouges, leucocytes de toutes variétés), suspendus dans un sérum plus ou moins abondant, fortement coagulé par les réactifs.

Pour simplifier la description, sans vouloir créer d'espèces nouvelles, les glomérulites sont ensuite étudiées tour à tour dans les néphrites subaigües et les néphrites chroniques.

Les deux éléments qui jouent le principal rôle dans la destruction du peloton vasculaire sont, d'une part, les cellules de la capsule de Bowmann, d'autre part, les cellules de la couche périvasculaire, dont les lésions avaient déjà été étudiées en partie par Klebs et Langhans.

Parmi les exemples de néphrite subaigüe avec altérations profondes de l'appareil glomérulaire, on trouvera dans ce mémoire une observation de néphrite syphilitique, à la période secondaire de l'infection, chez un homme en pleine effervescence de plaques muqueuses.

On sait que, de toutes les variétés de glomérulites, la forme subaigüe est la plus intéressante et la plus facile à reconnaître.

Les éléments de la couche périvasculaire se détachent des vaisseaux sous forme de cellules en battant de cloche, en fronde, en massue, adhérentes par un pédicule plus ou moins long. Vues de profil, elles sont tout à fait caractéristiques. Elles se confondent, lorsque la prolifération

est très abondante, avec les cellules de la capsule de Bowmann formant de nombreuses assises à disposition parallèle.

A cette phase de multiplication un peu désordonnée en succède une autre, où les éléments diminuent de nombre pendant que les anses capillaires s'épaississent. Pour que ce changement se produise, il est indispensable que la néphrite se prolonge.

Et, dans la plupart des cas, les lésions sont tellement accusées que la mort en est la conséquence.

On peut avancer sans exagération que la durée d'une néphrite dépend en grande partie de l'intégrité de l'appareil glomérulaire, c'est-à-dire que la durée est d'autant plus courte que la désorganisation de cet appareil est plus rapide. Les observations correspondantes à ces lésions l'établissent d'une manière qui semble irrécusable.

Les glomérulites subaigües, disions-nous à ce moment (1883), se rapportent au type le plus net de ce que *l'on est convenu d'appeler néphrite parenchymateuse ou néphrite épithéliale*. Car, en même temps que s'accentuent les altérations du glomérule, on voit se développer les lésions tubulaires aussi bien dans les néphrites d'étiologie inconnue (dites *a frigore*) que dans celles dont l'origine est manifeste (syphilis, scarlatine, etc.)

Dans ces sortes de néphrites, le rein est donc frappé dans tous ses éléments et c'est pour cela que l'insuffisance rénale est inévitable à brève échéance.

Quant aux *glomérulites chroniques* correspondant aux différentes variétés d'atrophie rénale, elles offrent moins d'intérêt. Elles résultent, soit d'une transformation de glomérulite subaigüe, soit d'un processus beaucoup plus lent dans sa marche, où les réactions cellulaires sont peu apparentes et qui mérite à peine l'épithète d'inflammatoire, mais dont l'aboutissant est, malgré tout, la transformation des glomérules en sphères fibreuses, presque entièrement dépourvues d'éléments figurés.

C'est l'atrophie glomérulaire arrivée à son stade le plus avancé.

Comme appendice à cette étude, on trouvera signalées également les altérations glomérulaires consécutives aux *suppurations* rénales, ainsi que l'indication de la *tuberculose* étendue aux glomérules.

6. — Études sur la pathologie du rein.

(En collaboration avec V. Cornil.)
(1 volume de 310 pages avec 16 planches, 1884.)

Ce volume est le résultat de recherches d'anatomie et d'histologie pathologiques, d'observations cliniques et d'expériences, dont une partie avait été déjà publiée, soit isolément, soit en commun, sous forme de thèses, de mémoires ou de leçons disséminées dans divers recueils. Nous avons pensé qu'il serait utile de les réunir, en y ajoutant les données les plus essentielles de l'anatomie morbide et en nous efforçant d'exposer l'histologie et la physiologie pathologiques, ainsi que la pathogénie, dans leur relation avec les symptômes observés.

L'ouvrage comprend trois parties :

La première est un exposé d'*histologie normale* et de technique microscopique, où sont indiquées les différences qui séparent le rein de l'homme de celui des animaux utilisés habituellement dans les expériences de laboratoire, les précautions qu'il faut prendre pour obtenir des préparations faciles à étudier, le sens dans lequel il convient de pratiquer les coupes pour éviter les causes d'erreur.

La deuxième partie comprend l'histologie pathologique générale du rein. On y trouvera l'énumération et la description détaillée des lésions élémentaires dont les cellules peuvent être le siège : *a*, altération granuleuse; *b*, graisseuse; *c*, vésiculeuse (état vacuolaire); *d*, disparition des parois cellulaires, fusion des cellules entre elles; *e*, hypertrophie des cellules des tubes contournés; *f*, multiplication et prolifération des cellules

des tubuli contorti; *g*, atrophie; *h*, infiltration des cellules par des pigments spéciaux : pigment sanguin — pigment biliaire; *i*, infiltration des cellules par des sels : urate de soude — sels calcaires, carbonates, phosphates, etc.

A propos de la fusion des cellules entre elles, on trouve cette indication, qui se rapporte à la disposition connue depuis sous le nom de bordure en brosse.

« Le protoplasme forme alors de grandes bandes qui tapissent très régulièrement les parois des tubes contournés. Le bord libre de ces bandes est en rapport avec les nombreux produits de secrétion qui occupent la lumière des tubes; il est complètement uni ou légèrement ondulé ou encore *strié*, comme dans la figure 1, planche 1. Cet état strié du bord libre des bandes protoplasmiques se rencontre assez souvent dans les observations de congestion chronique d'origine cardiaque.

« Nous ne connaissons pas la raison d'être de cet état particulier, pas plus, d'ailleurs, que de la fusion des cellules entre elles.

Ce sont là des détails très intéressants au point de vue histologique pur; ils se rencontrent très fréquemment et ne peuvent être bien observés que sur des pièces fixées par l'osmium. D'autre part, cet état particulier n'indique pas une altération plus avancée des épithéliums du rein, c'est une lésion assez banale et qui coïncide souvent avec des altérations du tissu conjonctif ou des glomérules bien autrement importantes. En tous cas, c'est là une altération curieuse, qui semble spéciale aux épithéliums rénaux et en particulier à ceux des tubes contournés, car on ne la constate jamais dans les tubes collecteurs. »

L'hypertrophie manifeste des cellules des tubuli contorti, signalée plusieurs fois dans un cas de goutte, 2 de tuberculose et 2 de diabète, suggère l'idée suivante :

Le rôle élaborateur des cellules des tubes contournés paraissant

aujourd'hui hors de contestation, de par les caractères histologiques et physiologiques qu'ont fait connaître les travaux d'Heidenhain, on doit se demander si l'hypertrophie cellulaire n'est pas en rapport avec une suractivité de la fonction sécrétoire. Il y aurait donc lieu de poser la question suivante : L'élimination exagérée des urates chez les goutteux, des phosphates chez certains tuberculeux et du sucre chez les diabétiques est-elle de nature à produire des troubles physiologiques dont la conséquence serait l'hypertrophie des cellules des tubes sécréteurs?

Dans cette deuxième partie on trouve étudiés également avec soin les troubles de sécrétion et la *formation des cylindres*.

La description débute par le rappel des sécrétions cellulaires de divers ordres. Que deviennent les éléments épanchés dans l'intérieur des tubes contournés, c'est-à-dire les boules de tout ordre, les blocs clairs ou réfringents, les substances réticulées, les globules rouges, les globules blancs et les fragments de cellules? Ces éléments progressent sans doute des tubes sinueux dans les tubes en anse de Henle, puis finalement dans les tubes collecteurs, se trouvant entraînés par l'urine et chassés par les sécrétions qui se forment de nouveau dans les tubes contournés. A mesure qu'ils s'éloignent du lieu où ils se sont épanchés, les globules rouges, les boules de substance protéique se fondent en masses homogènes, liquides d'abord, puis plus denses et plus solides, qui se coagulent sous forme de cylindres muqueux ou hyalins, cireux ou colloïdes, suivant la proportion des matériaux qui entrent dans leur constitution.

Sont successivement décrits : *a*, les cylindres muqueux ou cylindroïdes; *b*, les cylindres hyalins; *c*, les cylindres granuleux; *d*, les cylindres graisseux; *e*, les cylindres cireux et colloïdes; *f*, les cylindres épithéliaux; *g*, les cylindres composés.

Parmi les théories émises sur la formation des cylindres, il faut écarter celle qui suppose que les cylindres sont formés uniquement de fibrine

exsudée. Cependant, la fibrine peut entrer dans leur formation à titre d'élément accessoire.

Les cylindres sont surtout formés par les cellules elles-mêmes, car les cellules ou des fragments de cellules altérées tombent dans la lumière des tubes et forment des agglomérations qui se fusionnent peu à peu — et qu'en plus, les cellules sécrètent et élaborent des substances coagulables.

Enfin, les cylindres hyalins et amorphes plus ou moins denses proviennent sans doute, pour une certaine part, d'une simple transsudation du plasma sanguin.

La deuxième partie se termine par un chapitre consacré aux lésions du glomérule (voir le précédent mémoire) et par les altérations des parois des tubes, du tissu conjonctif, des artères, des veines et des capillaires.

Dans la *troisième partie* sont passées en revue les lésions du rein prises en particulier.

Tout d'abord, la *congestion aigüe*, très difficile à observer, car elle survient comme première manifestation sur le rein de maladies générales et d'intoxications dont l'action ne se prolonge pas. Il faut en excepter, dans l'ordre expérimental, la néphrite cantharidienne, et, en pathologie humaine, la congestion avec hémoglobinurie, si bien décrite dans le paludisme par Kelsch et Kiener.

La *congestion chronique*, dont la forme la plus intéressante est le *rein cardiaque*, est ensuite étudiée dans tous ses détails — puis les *infarctus*, aux différentes phases de leur résorption.

Les effets de la ligature complète ou incomplète de la veine rénale, de même que la ligature complète ou incomplète de l'artère rénale, sont très différents, soit du rein cardiaque, soit des infarctus et n'ont d'analogue, dans la pathologie humaine, que dans les observations où sont relevés des faits de compression plus ou moins accusée de ces vaisseaux par des tumeurs

comprimant le hile ou des thromboses oblitérant les gros troncs artériels ou veineux.

Le chapitre III de la deuxième partie est entièrement consacré aux *Néphrites.*

La division qui est proposée à ce moment, très imparfaite d'ailleurs, ne l'était que par suite d'une très grande confusion dans les notions d'anatomie pathologique. C'était un essai qui devait être plus tard soumis à de nombreuses modifications.

Division des Néphrites.

.. « Nous nous sommes étendu, dans les précédents chapitres, sur des lésions assez faciles à analyser, et dont le mode de production était rendu démonstratif grâce à l'expérimentation faite sur les animaux.

Ici, nous nous trouvons au contraire en présence d'un des plus difficiles problèmes de l'anatomie pathologique. Définir la néphrite ou les néphrites paraît impossible aujourd'hui, et l'on a rangé sous cette dénomination des altérations bien dissemblables, il faut le reconnaître.

Si l'on en excepte la *dégénérescence graisseuse* et les *tumeurs*, toutes les autres altérations du rein ont été rangées sous le vocable de néphrites, et l'on voit chaque jour employer couramment les expressions de néphrite congestive, néphrite interstitielle, néphrite amyloïde....

Déjà, nous avons étudié à part la congestion rénale aigüe ou chronique que l'on peut distraire avantageusement du groupe des néphrites. On peut également retrancher de ce groupe la néphrite amyloïde, qui est une altération purement dégénérative, isolée ou associée à d'autres lésions du parenchyme. Quant à la néphrite suppurée, elle forme une espèce bien distincte et mérite une place à part....

... Lorsqu'on étudie avec soin les néphrites, *au point de vue anatomo-pathologique*, on remarque que les lésions portent tantôt sur tous les éléments du rein, très inégalement sans doute, mais sur tous; tantôt, au

contraire, elles portent spécialement et dès le début sur un des éléments à l'exclusion des autres. Dans le premier cas, les altérations sont générales ou généralisées, totales, diffuses; dans le second, elles sont locales ou localisées, partielles, systématiques. Chacun de ces groupes donnera donc lieu à deux classes bien tranchées de néphrites. Les premières seront les *néphrites diffuses*, les secondes, les *néphrites systématiques*. Les néphrites diffuses peuvent se présenter à l'état aigu, à l'état subaigu, ou à l'état chronique. Les néphrites systématiques, au moins celles que nous connaissons jusqu'à ce jour, sont subaigües ou chroniques d'emblée, elles portent primitivement, soit sur l'élément glandulaire, soit sur l'élément vasculaire de l'organe. Celles qui atteignent la portion glandulaire ont leur type le mieux défini dans la néphrite saturnine expérimentale; celles qui se localisent sur les vaisseaux correspondent à la néphrite interstitielle proprement dite, à la sclérose rénale d'origine artérielle. »...

Cette division nous paraissait, à l'époque, préférable à une classification purement étiologique, qui oblige aux répétitions. Elle comportait une variété que nous avons abandonnée depuis, la cirrhose artérielle. Mais déjà l'on peut voir que la division proposée contient en germe la classification pathogénique que nous avons adoptée plus tard.

Parmi les *néphrites diffuses* dont on trouvera la description dans cet ouvrage, il convient de noter :

La néphrite diffuse aigüe expérimentale dont le type le plus connu est la néphrite cantharidienne.

Il faut distinguer : 1° l'empoisonnement aigu par la cantharidine; 2° l'empoisonnement lent, étudié aussi par Aufrecht et Germont.

A propos des divergences de vue, exposées par les différents expérimentateurs, au sujet des lésions constatées dans l'empoisonnement lent par la cantharidine, nous faisions suivre sa description des réflexions suivantes :

« Maintenant, quel nom convient-il de donner à cette néphrite? néphrite

parenchymateuse ou néphrite interstitielle? Libre à ceux qui donnent indistinctement le nom de néphrite interstitielle à toutes les néphrites au cours desquelles le tissu conjonctif offre un certain développement, de conserver cette dénomination pour désigner la néphrite cantharidienne obtenue par le procédé d'Aufrecht. Mais il n'en est pas moins vrai que, dans ses premières périodes, la néphrite cantharidienne offre des lésions irrégulièrement distribuées sur les éléments du rein, et que, dès le début, elle ne soit surtout *diffuse*.

« Ceux qui attachent une valeur réelle aux mots parenchymateux et interstitiel voient dans cette nouvelle manière de dénommer les lésions du rein un sujet de confusion. Mais, s'il y a confusion, qu'on nous permette de dire qu'elle provient justement de l'emploi qui est fait chaque jour des expressions signalées plus haut; on ne peut, suivant nous, caractériser une néphrite que par des *termes rappelant son évolution*. Or, la néphrite cantharidienne n'est pas une néphrite systématique, c'est-à-dire attaquant exclusivement soit les artères, soit les glomérules, soit les épithéliums des tubes contournés ou des tubes collecteurs.

« Au contraire, elle est essentiellement diffuse, parce qu'elle irrite violemment, dès le début, les plus fins vaisseaux et simultanément les épithéliums, les glomérules et le tissu conjonctif. Qu'une pareille inflammation du rein se termine à la longue par la production de tissu fibreux et par la rétraction du rein, cela n'a rien que de très naturel, mais il serait absolument inexact de se servir, pour caractériser cette lésion, du terme de néphrite interstitielle.

« Nous pensons que la seule dénomination qui soit applicable à la néphrite cantharidienne est celle de *néphrite diffuse*, cette épithète rappelant que les lésions du rein peuvent se rencontrer sur tous les éléments de la glande, et cela d'une façon très irrégulière, suivant les cas. La terminaison par atrophie s'explique par le seul progrès des lésions du tissu conjonctif et de l'affaissement de certains systèmes glomérulo-tubulaires, sans qu'il soit utile d'invoquer un mécanisme spécial. »

On voit par cette citation que, déjà à cette époque (1884), la préoccupation constante était de rechercher à toute néphrite son mécanisme réel et sa pathogénie, en se débarrassant d'expressions sans signification précise, que l'on a cherché cependant à réhabiliter dans ces dernières années.

C'est dans cet esprit que sont poursuivies les descriptions concernant les autres variétés de néphrites dont nous donnons ci-dessous l'énumération :

Néphrites diffuses aiguës étudiées chez l'homme (néphrites des maladies générales), comprenant différentes variétés, suivant que prédominent :

a. les phénomènes congestifs et inflammatoires ;

b. les exsudations diapédétiques ;

c. les lésions dégénératives.

Les néphrites des maladies générales sont de véritables néphrites diffuses, mais bien différentes des néphrites expérimentales que nous venons d'étudier. Le mode d'action des maladies générales et infectieuses sur le rein ne peut être comparé, sans forcer l'analogie, à celui d'une intoxication d'ordre chimique.

On doit tenir compte, dans les maladies générales, d'éléments surajoutés, dont l'influence est d'une appréciation difficile et qui modifient singulièrement la composition du sang.

Il existe certainement des altérations du plasma, qui peut contenir en certains cas des organismes microscopiques (microbes, bactéries) dont l'action est mal déterminée encore.

En outre, on a constaté des différences au point de vue de la fréquence et de l'intensité des lésions suivant les maladies causales.

— Puis viennent les *Néphrites diffuses subaiguës et les Néphrites diffuses chroniques*.

Dans les néphrites diffuses subaiguës et chroniques, les reins examinés à l'œil nu sont généralement volumineux, lisses et blancs. Mais il est des

reins lisses et blancs qui appartiennent à la dégénérescence amyloïde, d'autres à la dégénérescence graisseuse.

Dans les degrés plus avancés de la néphrite diffuse chronique, le rein peut être de volume normal ou diminué et, en même temps, granuleux. Au point de vue histologique, les néphrites diffuses subaigües et chroniques ne peuvent être réunies dans la même description, il est utile d'établir quelques variétés par suite de la prédominance :

1° des lésions glomérulaires — néphrites glomérulaires, glomérulo-néphrites;

2° des lésions tubulaires et épithéliales;

3° des altérations du tissu conjonctif — néphrites diffuses chroniques.

Les deux premières variétés s'expliquent d'elles-mêmes, et nous en avons donné la description plus haut. Quant à la troisième, elle correspond à un ensemble de faits assez disparates, car tantôt les reins sont assez volumineux, tantôt plus ou moins atrophiés. Leur couleur varie du blanc grisâtre au gris jaunâtre et souvent leur surface n'est pas lisse, mais irrégulière et granuleuse.

Cet aspect irrégulier les rapproche des formes anatomiques habituellement considérées comme appartenant aux néphrites interstitielles, et décrites à ce moment sous les noms de néphrite artérielle et de néphrite épithéliale, ou cirrhose glandulaire, variétés faisant partie du groupe des néphrites systématiques.

Ces deux formes spéciales de néphrite chronique ont été conservées dans ce volume et décrites comme des types absolument distincts. Des études ultérieures nous ont montré qu'elles pouvaient être plus simplement comprises et que les différents aspects macroscopiques présentés par le rein sont en rapport avec l'intensité du processus inflammatoire, sa prolongation ou sa réapparition dans certains cas.

Comme exemples de cirrhose épithéliale ou glandulaire, nous citions les lésions du rein dans la *néphrite saturnine expérimentale*, d'après la des-

cription de Charcot et Gombault, en les comparant aux lésions du rein, dans la néphrite saturnine observée chez l'homme, et à la cirrhose vasculaire, qui était à ce moment universellement acceptée, car on posait à peine la question de savoir si les lésions artérielles étaient ou non contemporaines ou même consécutives aux altérations du rein. La néphrite interstitielle était considérée par la plupart des auteurs comme subordonnée aux altérations des vaisseaux.

Nous dirons plus loin comment les idées ont évolué sur ce point important. Déjà nous disions à cette époque : « Gull et Sutton ont eu le tort de vouloir faire rentrer toutes les néphrites chroniques dans le cadre de l'artério-capillary fibrosis. Nous savons aujourd'hui qu'ils s'étaient trompés sur le siège de la lésion artérielle ainsi que sur sa nature; mais, si l'on veut laisser de côté cette question de détail et ne critiquer que l'ensemble de leur doctrine, on peut avancer qu'ils ont contribué à répandre une théorie absolument erronée. D'abord, les lésions artérielles ne sont pas toujours généralisées; ensuite, elles ne peuvent expliquer tous les faits de maladie de Bright, et la cirrhose rénale d'origine artérielle n'est pas plus fréquemment observée que les autres espèces de néphrites. Ainsi que le fait remarquer Bartels, Gull et Sutton ont poussé le paradoxe aussi loin que possible en disant qu'il peut exister un mal de Bright sans que les reins soient atteints. »

La juste réaction qui s'est faite contre cette théorie exclusive ne doit pas aller jusqu'à nier l'existence de lésions artérielles localisées aux reins, et de cette forme de néphrite que nous dénommons cirrhose vasculaire.

Et encore, de cette concession faite à la théorie du jour, il faut conserver fort peu de chose, ainsi que nous l'avons établi ailleurs (voir : *Artérites et Scléroses*, collection Léauté, 1898).

Incidemment, dans ce même chapitre, sont discutées la doctrine de la néphrite *interstitielle diffuse subaiguë* et celle du *rein sénile* renfermant des observations n'ayant aujourd'hui qu'un médiocre intérêt. Tantôt, le rein

est mou, diminué de volume, simplement affaissé, sans lésions interstitielles, c'est là le vrai rein sénile en involution. Tantôt, les grosses artères, au niveau de la substance limitante sont seules atteintes. Tantôt enfin, il existe des lésions du tissu conjonctif assez prononcées. Dans cette dernière catégorie de faits, les altérations du rein sénile n'appartiennent pas en propre à la vieillesse et se confondent avec celles des atrophies lentes du rein, à quelque âge qu'on les observe.

Au cours des néphrites chroniques on peut rencontrer des *adénomes* et des *kystes*.

La formation des kystes, avons-nous dit à ce moment, ne peut s'expliquer par une simple action mécanique succédant à une oblitération canaliculaire. En effet, dans le cas d'obstacle au cours de l'urine, il y a seulement distension des tubes et de la capsule de Bowmann. Pour qu'il y ait formation kystique, il faut qu'il y ait morcellement du tube; alors, les tronçons épithéliaux, isolés au sein du tissu conjonctif, peuvent, sous l'influence d'une activité propre, se disposer en membrane de revêtement et, continuant à sécréter, former des kystes plus ou moins volumineux.

La dégénérescence kystique est ainsi présentée et comprise. Elle est assimilée à une évolution épithéliale particulière, avec formation de kystes, et comparée aux dégénérescences kystiques de la mamelle, du testicule, de la parotide, du foie.

Tel est le cadre dans lequel, en 1884, nous avions exposé l'étude des néphrites. Ces études longues et un peu arides n'auraient eu qu'un médiocre intérêt si elles n'avaient pas eu d'application à la clinique courante.

Aussi, dans un chapitre d'ensemble intitulé : *Remarques générales sur les néphrites*, les trois points suivants sont examinés :

1° Quelle est l'étiologie générale et la pathogénie des néphrites?

2° Quels rapports existent entre les néphrites et ce que l'on désigne communément sous les termes de maladie ou de mal de Bright?

3° Chacun des groupes anatomiques indiqués est-il lié à une symptomatologie particulière? Peut-on en esquisser la physiologie pathologique?

A propos du premier point, en comparant les néphrites infectieuses aux néphrites occasionnées par les poisons, on peut avancer que les désordres provoqués dans la glande sont le résultat, non seulement de la présence de microbes, mais aussi de l'action de principes chimiques spéciaux, d'alcaloïdes, de diastases, dont on n'a pu démontrer encore l'existence, mais dont la démonstration ne saurait tarder à être faite.

En outre, il suffit d'un peu d'attention pour reconnaître qu'il existe un contraste très marqué entre le mode d'action des maladies infectieuses et celui des maladies chroniques et constitutionnelles. Les premières produisent toujours des néphrites diffuses aigües ou subaigües et, parmi les néphrites diffuses, souvent des néphrites passagères. Au contraire, les maladies constitutionnelles amènent des désordres beaucoup moins rapides, elles créent les dyscrasies chroniques et déterminent exclusivement, on peut le dire, les néphrites chroniques d'emblée.

Ainsi, aux deux groupes anatomiques principaux de néphrites correspondent, dans l'ordre étiologique, deux grandes classes de maladies. Mais là s'arrêtent les analogies, car il est impossible actuellement de répondre à la question suivante :

Peut-on, d'après le type anatomo-pathologique d'une néphrite, le rapporter sans hésitation à la maladie causale (scarlatine, paludisme, saturnisme, etc.)?

Non, parce que des maladies différentes peuvent agir d'une façon analogue. Et, à propos de la cirrhose glandulaire, nous ajoutions : « Des recherches ultérieures démontreront sans doute la relation de cette espèce avec un certain nombre de maladies constitutionnelles, peut-être avec la goutte et le diabète et surtout avec les maladies qui déterminent une *perturbation fonctionnelle prolongée du filtre rénal* ».

La réponse à la deuxième question : « Quels rapports existent entre les néphrites et ce que l'on désigne communément sous les termes de maladie ou de mal de Bright? » a déjà été donnée dans un mémoire antérieur et complétée dans ce chapitre.

Il est établi que des lésions très disparates donnent lieu au syndrome de Bright. Mais, d'autre part, si l'œdème ou l'hydropisie font défaut, ainsi que l'albuminurie, on ne doit plus employer l'expression maladie de Bright. Des altérations rénales importantes pouvant exister sans l'apparition du syndrome, il en résulte qu'il n'y a pas équivalence entre les termes « maladie de Bright » et « néphrite ». Le second terme a une signification beaucoup plus étendue que le premier.

Il faut le concours de plusieurs éléments pour produire la symptomatologie générale de la maladie de Bright; on comprend que les néphrites diffuses réalisent cette symptomatologie d'une façon presque constante, et que les néphrites chroniques évoluent avec un calme relatif. Et, comme nous avons déjà noté que les affections dégénératives du rein pouvaient donner lieu au même phénomène, nous pouvons dire en résumé que toutes les lésions diffuses du rein, inflammatoires ou dégénératives, mais surtout inflammatoires, créent les conditions pathogéniques de la maladie de Bright.

Sous des formes différentes, Elliotson, Traube, Virchow, Grainger, Stewart, Rayer, Bartels ont montré quelle inexacte interprétation on avait donné du phénomène.

Nous n'insisterons pas sur l'historique de cette question, présentée d'une façon magistrale dans les traités de Rayer (1840) et de Bartels (1875).

Nous avons simplement voulu montrer, en rappelant quelques points de cet historique, que, volontairement ou à leur insu, les auteurs qui avaient étudié les faits mis en lumière par Bright étaient arrivés à dégager des types anatomiques tout à fait distincts. Ces types anatomiques, qui peuvent, à un moment donné, s'accompagner du tableau symptomatique de la maladie

de Bright, correspondent à des altérations très diverses, *congestives* (maladies du cœur) ou *inflammatoires* (néphrites), aigües, subaigües ou chroniques, *dégénératives* (dégénérescence graisseuse ou amyloïde).

Ces faits jugent la question : l'expression de « maladie de Bright » appliquée au rein n'a pas aujourd'hui de sens plus défini que l'expression de « dyspepsie » dans la pathologie gastrique et d' « asystolie » dans les affections du cœur.

Enfin, la troisième question : Chacun des groupes anatomiques indiqués est-il lié à une symptomatologie particulière? Y a-t-il un rapport constant entre les symptômes et les lésions, entre l'évolution anatomique et l'observation clinique? mérite un examen attentif.

La plupart du temps, le signe de l'altération rénale, dans les néphrites aigües ou subaigües, est la présence de l'albumine dans l'urine, sans œdème concomitant, sans accidents éclamptiques. Chose importante, l'albumine est d'autant plus abondante que la congestion rénale est plus marquée; dans certaines maladies hypertoxiques, accompagnées de dégénérescence granulo-graisseuse, l'albuminurie peut faire défaut.

« Les lésions que nous avons toujours trouvées du côté des glomérules dans les néphrites aigües nous paraissent suffisantes pour expliquer le passage de l'albumine dans l'urine, et l'on sait qu'il suffit d'une lésion légère pour que cette filtration puisse s'accomplir. Nous préférons donc admettre, jusqu'à plus ample démonstration, que la condition principale de l'albuminurie dans les fièvres et les infections est l'altération des glomérules, ce qui ne veut dire en aucune façon que les substances albuminoïdes contenues dans le sang ne soient pas altérées et qu'elles ne se rencontrent pas dans les urines avec les mêmes caractères.

« Il nous est impossible de dire quelle est la fréquence de la *néphrite glomérulaire* comparée à celle des autres formes de néphrite. Depuis que notre attention s'est portée sur cette altération, nous l'avons fréquemment

rencontrée, et dans les maladies les plus diverses. Ses caractères les plus saillants sont avant tout l'intensité des phénomènes réactionnels qui l'accompagnent et la rapidité de sa marche. Il est impossible de ne pas rapporter ces signes à la désorganisation profonde et rapide du glomérule. C'est dans cette variété que s'observent les expansions du revêtement externe du glomérule, et la prolifération excessive des cellules qu'elles renferment dans leurs replis. Les lésions du glomérule peuvent donner lieu à la même symptomatologie sans être aussi accentuées, mais on doit tenir compte aussi des altérations des cellules et des produits d'exsudation contenus dans la lumière des tubes urinifères. Quand les sécrétions cellulaires sont très abondantes, elles contribuent pour leur part à augmenter la difficulté de la sécrétion urinaire et à produire l'anurie.

« L'apparition des œdèmes et de l'anasarque coïncide d'une façon si manifeste avec la diminution dans la quantité des urines, et avec les lésions glomérulaires et tubulaires développées rapidement, qu'il est impossible de ne pas voir entre ces deux phénomènes une relation étroite. De telle sorte qu'il paraît à peu près démontré que l'anasarque dépend, soit directement du passage dans les tissus de la partie aqueuse de l'urine, soit d'un état dyscrasique particulier, secondaire à la rétention des matériaux excrémentiels dans le sang. La conséquence de cette dyscrasie serait d'abord une altération des vaisseaux et, en second lieu, une exagération de leur perméabilité, d'où le passage de l'eau en excès dans le tissu cellulaire. »

.... La symptomatologie de la *néphrite diffuse subaigüe* ou chronique, caractérisée par la prédominance des lésions épithéliales, correspond au tableau clinique de la néprite parenchymateuse chronique vulgaire, à celle qui a été considérée comme la maladie de Bright par excellence.

Dans cette forme, les lésions du glomérule sont suffisamment accentuées pour expliquer le passage de l'albumine, dont la quantité est presque toujours moindre que dans la forme précédente (glomérulo-néphrite). Cette

quantité est naturellement sujette à certaines variations, il existe des périodes où elle est minime. Les urines sont alternativement pâles, blanchâtres, foncées ou troubles, mais les crises hématuriques et les changements d'aspect sont beaucoup moins fréquents et moins prononcés que dans la néphrite glomérulaire. On trouve dans les urines des cylindres de toutes formes et de toutes dimensions, d'autant plus épais, plus compacts et plus réfringents que la maladie est plus ancienne.

A propos du développement du tissu conjonctif se trouve la note suivante : « Malgré tout, quel que soit son mode de développement, le tissu conjonctif, nous le répétons, ne joue qu'un rôle effacé dans la symptomatologie générale des néphrites, et reste toujours à l'état de lésion silencieuse. Son développement explique certains aspects anatomiques et la formation des granulations; son abondance, loin d'influer sur la durée de la néphrite, dépend de cette durée ; son importance est secondaire.

« L'analyse comparée des diverses formes de néphrite chronique, cirrhose glandulaire et cirrhose artérielle, montre qu'il existe entre elles, au point de vue symptomatique, de très nombreuses analogies, ce qui ne peut nous surprendre aujourd'hui, puisque cette division est factice, mais ce qui n'étonnera pas, d'ailleurs, les deux formes pouvant aboutir à l'atrophie de la glande.

« Il y a plus instructif encore, puisque des lésions disparates peuvent correspondre à des troubles fonctionnels identiques. Ainsi, le petit rein rouge atrophié et la dégénérescence kystique peuvent déterminer l'un et l'autre soit l'urémie foudroyante, soit l'urémie lente et progressive. Or, dans un cas, le rein peut ne pas dépasser le poids de 30 à 50 gr.; dans l'autre, il peut atteindre des dimensions énormes.

« Mais, à regarder les choses de près, on voit que les deux maladies réalisent au même degré, et presque de la même manière, l'atrophie lente et successive des glomérules et de la partie glandulaire de l'organe. Et la symptomatologie des néphrites est subordonnée, nous l'avons souvent

répété, au degré et à la rapidité de destruction des différentes parties du filtre rénal. »

A côté des néphrites sont étudiées, dans un chapitre distinct, les *dégénérescences graisseuse et amyloïde*, avec quelques observations nouvelles, mais sans exposé de doctrine particulière.

L'avant dernier chapitre traite des altérations du rein consécutives à *la ligature*, à *la compression* ou à *l'obstruction des uretères.*

Il faut distinguer ici plusieurs éventualités.

1° Tantôt il y a compression et obstruction de l'uretère par une tumeur ou un calcul, mais sans retentissement inflammatoire. On a sous les yeux tout un ensemble de lésions presque identique à celui que l'on provoque par la ligature expérimentale simple, faite aseptiquement, comme dans les recherches de Straus et Germont.

A une première phase d'ectasie des canalicules en succède une autre de collapsus atrophique.

2° Tantôt il y a compression et obstruction de l'uretère, accompagnées de phénomènes inflammatoires.

3° Enfin, dans une dernière catégorie d'observations, la compression, l'obstruction et la ligature de l'uretère sont compliquées de suppuration et d'infections variées.

Les phénomènes pathologiques reconnaissent ainsi à l'origine, soit une action mécanique avec dilatation simple et atrophie des épithéliums, soit l'irritation du tissu conjonctif par l'urine retenue, soit l'irritation du tissu conjonctif par un liquide altéré (néphrite suppurée, rein chirurgical).

Aucun des trois modes d'altération n'offre de point de rapprochement avec les néphrites déjà étudiées précédemment.

Ce sont des lésions tout à fait spéciales et qui ne peuvent être assimilées,

ainsi que l'avait tenté Charcot, aux altérations du rein constatées dans la néphrite saturnine expérimentale.

Dès ses débuts, par son évolution et les complications qui viennent la modifier, la *néphrite ascendante* est toujours distincte des atrophies rénales d'origine sanguine ou glandulaire.

L'ouvrage se termine par un chapitre dans lequel se trouvent énumérées les altérations rénales déterminées par le passage ou l'accumulation de différentes espèces de bactéries dans le rein.

Cet exposé devait être nécessairement incomplet, car on était mal renseigné à l'époque sur la façon dont les micro-organismes agissent sur les tissus et sur le rein en particulier.

Il est tout d'abord un groupe de bactéries qui peuvent être véhiculées dans le sang de la circulation rénale, sans produire de coagulations intravasculaires, de véritables thromboses, ni de lésions manifestes du parenchyme.

Le type de ces micro-organismes est représenté par la bactéridie charbonneuse, qui provoque, on le sait, des désordres tels, que la mort survient rapidement et que les parasites ont à peine le temps de rester en contact avec les cellules. Dans les cas exceptionnels où la survie se prolonge, les lésions cellulaires paraissent plus accentuées.

Dans un autre groupe de maladies infectieuses, les lésions sont assez marquées, mais les bactéries se trouvent assez difficilement ou sont totalement absentes.

Dans un troisième groupe, les lésions du rein sont caractérisées par la présence d'îlots inflammatoires, d'abcès métastatiques ou de suppuration plus étalée, d'infarctus, déterminés par des embolies microbiennes comme on en observe dans toutes les formes de la pyémie.

Enfin, il est dit un mot des localisations du bacille tuberculeux et des lésions consécutives à son arrêt dans les capillaires de la substance corticale ou dans le glomérule.

On reconnaîtra que la disposition générale de cet ouvrage diffère sensiblement des travaux qui avaient été publiés antérieurement sur le même sujet.

C'est qu'en effet, les divisions adoptées comme tête de chapitre sont déduites en grande partie du mécanisme et de la pathogénie des lésions. Dans les travaux ultérieurs concernant les néphrites, cette tendance ira en s'accusant, mais déjà on peut constater que, depuis les altérations du *rein cardiaque* jusqu'aux lésions si nettement différenciées de la néphrite ascendante, chaque forme nouvelle correspond à un processus pathologique différent.

Les maladies générales et infectieuses provoquent la congestion banale, l'inflammation plus accentuée, la dégénérescence graisseuse ou même la nécrose, question d'espèce et de virulence; de là autant d'aspects différents dont il a été tenu compte.

Les maladies chroniques, procèdent par destruction lente, accompagnée ou non de sclérose, de là de nouveaux types anatomiques. Les agents destructeurs pénètrent dans le rein par les artères ou les uretères, de là encore des aspects variés, dont on trouvera l'indication dans les diverses parties de l'ouvrage.

Cette manière d'envisager les phénomènes morbides, dont les altérations du rein expliquent l'évolution, nous éloigne de l'ancienne conception de la néphrite parenchymateuse, opposée à la néphrite interstitielle. Bien qu'on ait voulu la réhabiliter de nos jours, la néphrite parenchymateuse n'a plus désormais qu'un intérêt historique. Elle n'a fait que traduire, pendant un temps assez long, les incertitudes de la clinique, sans que la question autrement importante de l'étiologie et de la pathogénie des néphrites ait fait un pas. Nous reviendrons bientôt sur ce point.

La conclusion de ces « Études sur la pathologie du rein » pourrait être celle-ci : C'est qu'il faut un examen très approfondi et des renseignements très circonstanciés pour fixer la forme, l'évolution probable, c'est-à-dire

la gravité d'une néphrite. Si cette publication peut être utilisée quelque jour, ce sera sans doute parce que, loin d'exagérer l'importance des formes anatomiques, comme on avait tendance à le faire, elle a suborbonné la lésion à sa cause et, venant en aide à l'observation, elle a donné une description plus logique et plus complète des affections rénales.

7. — Maladies du rein et des Capsules Surrénales.

(Article de 350 pages publié dans le tome V du *Traité de Médecine* de Charcot-Bouchard, avec 31 figures, 1re édition, 1893.)

Cet article est séparé de l'ouvrage qui précède par un intervalle de plusieurs années. Il comprend, en dehors des néphrites, presque toute la pathologie du rein, si l'on en excepte les faits rares ou simplement curieux.

D'ailleurs, il est présenté sous une forme très différente du premier ouvrage, qui exposait une série de recherches originales sur des sujets choisis d'avance.

Ici, rien de semblable, l'ouvrage est avant tout un ouvrage de vulgarisation où tout doit être mis au point.

C'est pourquoi l'on trouve d'abord une série de chapitres de sémiotique pure, indispensables à connaître pour interpréter les troubles fonctionnels qui accompagnent les lésions du rein. Ce sont les chapitres : I, *Albuminurie*; II, *Œdème* et *Anasarque*; III, *Urémie*; IV, *Hématurie*; V, *Hémoglobinurie*; cette dernière envisagée soit comme syndrome, soit comme maladie particulière.

Après les chapitres de sémiologie, la description s'étend aux diverses lésions du rein prises en particulier :

VI, Congestion rénale aigüe, congestion rénale chronique ou rein cardiaque, les infarctus; VII, Les néphrites en général, Histoire et Doctrines; VIII. Les néphrites passagères, appelées aussi néphrites des

maladies générales fébriles, néphrites infectieuses, néphrites des intoxications aigües; IX, Les néphrites subaigües, dénommées aussi glomérulo-néphrites et néphrites par infection et intoxication prolongées; X, Les néphrites chroniques et les atrophies rénales, dites néphrites par intoxications lentes; XI, Le traitement des néphrites; XII, Dégénérescence graisseuse, destruction du rein par intoxications massives; XIII, Dégénérescence amyloïde; XIV, Tuberculose rénale; XV, Syphilis rénale; XVI, Cancer du rein; XVII, Dégénérescence kystique des reins, XVIII, Rein mobile; XIX, Lithiase rénale; XX, Maladie d'Addison.

On voit par cette rapide nomenclature que, désormais, il ne sera plus question de néphrite parenchymateuse et de néphrite interstitielle, mais de néphrites à étiologie fixe et à pathogénie déterminée.

Cette évolution, commencée en 1884 dans les Études sur la pathologie du rein, poursuivie en 1893, sera définitive dans la 2e édition des « Maladies du rein et des capsules surrénales » en 1902.

Les motifs qui ont justifié cette nouvelle division des néphrites sont longuement exposés dans le chapitre VII : *Les Néphrites en général — Histoire et Doctrines.*

Au début du XIXe siècle, l'œuvre de Bright reste simple, car elle n'établit qu'une relation très facile à contrôler. Quant aux travaux qui l'ont suivi, ils prennent comme base de discussion et de classification des caractères inconstants, que l'on s'est vu dans la nécessité d'abandonner tour à tour. Les noms de Rayer, de Frerichs, de Reinhardt, de Virchow, de Beer et Traube, de Wilks, de Johnson, marquent les points culminants de cette période d'incertitude.

La critique moderne commence avec les travaux de Grainger-Stewart, Johnson, Lancereaux, Charcot, ceux dont nous avons donné plus haut l'indication, enfin, le traité de Lecorché et Talamon.

Nous insistions à l'époque sur ce point : « que la lésion rénale ne devait

pas servir à dénommer une néphrite, non plus qu'à servir de base à une classification, mais à rendre compte de la durée et de l'évolution antérieure de la maladie, lorsqu'on n'avait pas assisté à ses débuts; c'est-à-dire qu'à l'aspect, à la distribution, à l'intensité des lésions se rattache avant tout la notion de *durée*. Quand le rein est petit, ratatiné, très dur, on peut être assuré que l'affection a été longue. Si l'organe, par contre, est gros, épais, mou, et si, en même temps, les lésions des glomérules sont accentuées, on peut en conclure que la maladie a été courte. Mais ces deux exemples, qui correspondent à peu près aux deux types de l'ancienne dichotomie, ne constituent pas le premier et le dernier échelon d'une série ininterrompue dont les degrés seraient nombreux; ils représentent l'aboutissant d'altérations assez accentuées dans ces deux ordres de faits pour expliquer la destruction de l'organe et la suppression de ses propriétés physiologiques.

« En regard de ces aspects, il en est beaucoup d'autres qui peuvent être, suivant la cause de la néphrite et la rapidité de la maladie, tellement variés qu'on ne doit plus accepter la dichotomie de S. Wilks, ni même les subdivisions de Grainger Stewart ou de Charcot, mais la multiplicité des formes anatomiques. »

Il est une autre considération qui permet de soutenir l'idée de la multiplicité des formes anatomiques, c'est que la même maladie ne manifeste pas son action sur le rein par une série invariable de lésions, mais par des lésions différentes quelquefois. Inversement, des lésions *analogues* sont souvent la conséquence de maladies différentes. En ce qui concerne la première proposition, il ne saurait y avoir de doute. La néphrite scarlatineuse peut être, au moment de la première période, une néphrite congestive, avec points ecchymotiques de la surface et ruptures glomérulaires accompagnées d'hématurie. Le rein peut être très hypérémié, ou blanc, gris, chair d'anguille et de consistance variable, tantôt mou, tantôt un peu plus résistant.

Les lésions si variables des reins, dans le paludisme, que les recherches

de Kelsch et Kiener nous ont fait connaître, confirment cette idée. On pourrait, avec les différents types anatomiques des néphrites paludéennes, reconstituer presque entièrement les formes les plus importantes des inflammations rénales.

Si, d'autre part, on étudie les altérations des reins dans la première période d'un grand nombre de maladies infectieuses, il sera difficile, même après un examen très attentif, de discerner, parmi les altérations observées, s'il en est qui appartiennent à la fièvre typhoïde, à la variole ou à telle autre affection. C'est que les néphrites congestives ont entre elles un certain air de ressemblance. Si les reins sont pâles, œdémateux, blanchâtres, la difficulté ne sera pas moindre. Cela ne veut pas dire que les lésions soient identiques, peut-être ne remarquons-nous que les analogies qui les rapprochent, sans savoir discerner les différences qui les séparent.

Pour préciser cette idée prenons un seul exemple. Dans le groupe important des néphrites infectieuses, on devrait, s'il existait des différences anatomiques réelles de l'une à l'autre, décrire séparément la néphrite variolique, la néphrite pneumonique, la néphrite ourlienne, la néphrite grippale et ainsi des autres. Cependant, le classement par groupes semble plus avantageux pour l'étude.

D'ailleurs, en rangeant dans la même classe les néphrites congestives, dans une autre, les néphrites avec dégénérescence et nécrose des épithéliums, dans une troisième, les néphrites avec lésions glomérulaires étendues, on ne fait que mettre en pratique le principe de classification dont nous avons parlé, c'est-à-dire en rapprochant l'une de l'autre des néphrites de cause variable, mais présentant les plus grandes analogies par la lenteur ou la rapidité de leur marche, bien plus encore que par l'exacte répartition de leurs lésions.

C'est en somme, surtout en ce qui concerne les néphrites chroniques, la substitution d'une notion de physiologie pathologique pure à celle d'une

double entité morbide mal définie (néphrite parenchymateuse, opposée à néphrite interstitielle).

Nous avons, très particulièrement, fait la critique de cette conception dans l'exemple suivant :

Voici un malade dont les yeux sont bouffis, les conjonctives brillantes, les membres œdématiés et chez lequel on constate une grande quantité d'albumine. L'urine est rare et foncée ou, au contraire, assez abondante, quelquefois en proportion presque normale : 1200 à 1400 centimètres cubes dans les vingt-quatre heures. Ces signes peuvent ne pas varier et persister sous cet aspect pendant plusieurs semaines.

A défaut d'autres renseignements, il est impossible de conclure ou de soupçonner même la lésion, ce qui démontre que les notions fournies par l'examen de l'appareil urinaire sont insuffisantes. Cet ensemble appartient en effet à beaucoup des néphrites, et, lorsque l'œdème matutinal de la face et des yeux manque, il pourrait à la rigueur s'appliquer au rein cardiaque; l'albumine venant à diminuer, on pourrait songer plutôt à une atrophie rénale.

Laissant de côté toutes ces hypothèses, que, par l'interrogatoire du malade ou les renseignements fournis par l'entourage, on apprenne qu'il a été atteint auparavant de scarlatine, immédiatement la situation s'éclaircit. On est désormais en mesure de discuter la forme de la néphrite en évolution, car de nombreuses observations ont établi que la néphrite scarlatineuse modifie profondément la contexture du rein et que l'aspect de l'organe varie suivant l'intensité et la durée de l'affection.

Que, dans les premières périodes de cette néphrite, dont nous avons pu reconstituer l'évolution et fixer approximativement le début, les urines deviennent tout à coup rares, sanglantes, franchement hématuriques, avec limitation du taux de l'urée, on peut en conclure que l'atteinte est sérieuse et la néphrite grave.

Si les urines restent rares, les accidents urémiques sont proches, les

convulsions suivies d'une période comateuse précèdent la mort, qui survient à bref délai.

L'anatomie nous montre que les reins sont volumineux, riches en sucs, tantôt pâles, rosés ou hypérémiques, avec ecchymoses, quelquefois même grisâtres, jaunâtres plus ou moins consistants, avec des modifications de détail très nombreuses.

Le microscope indique toujours des lésions très prononcées portant sur le rein tout entier, mais avec une accentuation des phénomènes inflammatoires au niveau des glomérules, dont l'obstruction est telle qu'ils deviennent imperméables.

Dans ces reins, toutes les parties sont grosses et tuméfiées, il y a de l'œdème interstitiel, des glomérulites intenses, des hémorragies dans les tubes, des épithéliums en voie de destruction. En somme, l'organe est assez altéré pour que sa fonction soit abolie.

Ces lésions sont arrivées à un tel degré qu'il ne peut y avoir de réparation, la lutte prend fin. A coup sûr, le terme de néphrite parenchymateuse ou, comme on l'a dit aussi, de néphrite épithéliale ne donne qu'une idée très imparfaite de l'ensemble des lésions observées.

La néphrite est bien, dans la maladie que nous étudions, l'expression d'un état de souffrance générale de l'organe où toutes les parties sont détruites, irritées ou modifiées, les glomérules, davantage peut-être, mais les épithéliums ainsi que le tissu conjonctif n'échappent pas à l'influence de l'intoxication.

Pour cette même néphrite scarlatineuse, il y eut une période où l'importance des lésions glomérulaires et interstitielles prit le pas sur les autres, et où elle fut d'abord considérée comme une néphrite interstitielle aigüe (Traube, Beer), puis comme une glomérulo-néphrite (Klebs, Kelsch, Coats). Ainsi, la même affection, considérée dans ses phases les plus aigües, c'est-à-dire dans les meilleures conditions d'observation possible, servit tour à tour à caractériser soit la néphrite parenchymateuse, soit la néphrite interstitielle. Du moment où la néphrite scarlatineuse ne peut entrer dans l'une

de ces catégories, c'est que la division proposée n'est pas acceptable. Ce qu'il importe de savoir, c'est que l'intoxication scarlatineuse ne respecte aucune des parties de l'organe et que la mort est souvent la conséquence des lésions qu'elle provoque.

Le volume des reins trouve son explication dans l'intensité des phénomènes inflammatoires qui s'y sont produits, dans les exsudations intratubulaires et interstitielles, dans les glomérulites intenses. L'anatomie et la physiologie pathologique réunies nous démontrent que de pareilles lésions sont incompatibles avec l'existence. Ainsi, la turgescence et l'augmentation de l'organe sont des caractères anatomiques inséparables de l'idée d'évolution rapide de la maladie. Cette remarque s'applique à toute néphrite aigüe débutant d'une façon brusque chez une personne en pleine santé et dont la durée n'excède guère quelques semaines. En pareille circonstance, il est impossible que les lésions ne soient pas généralisées et que l'organe ne présente pas de dimensions supérieures à la normale. Mais ce caractère est lui-même contingent, car, si la néphrite se prolonge, les exsudations peuvent se résorber; alors le volume du rein se rapproche sensiblement de son volume habituel. Ce qui est constant, c'est l'ensemble de lésions suffisantes à expliquer la suppression du rein, en tant qu'organe éliminateur.

Il est irrationnel d'admettre, en présence de ces néphrites, qu'il puisse y avoir passage des altérations qu'elles présentent à d'autres plus avancées ou d'ordre différent, puisqu'elles ont atteint un tel degré qu'elles ont occasionné la mort.

D'autre part, l'étude comparative des lésions trouvées dans le poumon et le foie, sous l'influence de certaines maladies, permet de conclure que *l'étiologie et la durée spéciale à chacune d'elles* expliquent naturellement l'aspect des lésions trouvées à l'autopsie. Les lésions dépendent de ces deux facteurs au lieu de les commander; les désordres organiques s'expliquent par l'influence combinée de ces deux éléments et ne peuvent en conséquence être utilisés pour une classification générale.

Pour montrer à quel point la notion étiologique est dominante dans la détermination d'une néphrite, il suffira de rappeler encore que, si chez un syphilitique on observe une albuminurie notable avec anasarque, le diagnostic sera différent suivant que le malade est à la période secondaire ou en plein tertiarisme. Dans le premier cas, on est en présence d'une néphrite subaigüe analogue à la néphrite scarlatineuse; dans le second, il faut songer à une altération plus ou moins profonde du rein mais surtout à une dégénérescence amyloïde.

En tout cas, c'est une entreprise vaine que de chercher à rééditer une classification anatomique. C'est pour cela que la tentative de Lecorché et Talamon, précédés par Weigert et Wagner, est restée sans résultat.

En réalité, on peut obtenir expérimentalement et observer en clinique la destruction anatomique et la suppression fonctionnelle du rein par des procédés très nombreux, qui n'ont à l'origine aucune unité d'action, frappant tantôt en bloc et isolément les épithéliums, tantôt, du même coup, les épithéliums et les glomérules. L'attaque peut être moins brutale, porter inégalement sur les épithéliums et sur les vaisseaux; au lieu de pénétrer par les artères, elle peut s'avancer par les voies d'excrétion, sous forme de néphrite ascendante. Ce qu'il importe d'établir, c'est comment agissent ces causes, suivant quelle fréquence, avec quelle rapidité. La fin de cette discussion pourrait être résumée ainsi : les lésions de départ et de terminaison des néphrites sont très variables, les causes qui donnent naissance à ces altérarations de physionomie si différente sont multiples, il n'y a qu'un élément qui soit à peu près invariable, c'est le groupement symptomatique correspondant aux dernières phases de la destruction du rein, et cela se conçoit, puisque ce syndrome (urémie) annonce la suppression définitive de toute activité glandulaire.

Pour toutes les raisons énumérées ci-dessus, il ne peut plus être question d'unité, ni de dualité du mal de Bright, ni de succession des formes anatomiques les unes aux autres. Mais, par contre, il n'y aurait aucun

avantage à prendre comme base de description les nombreuses formes anatomiques que l'observation nous a fait connaître.

En effet, si les reins lésés varient par leur forme et leur volume, leur consistance, leur coloration, leurs granulations, leurs marbrures, tous ces aspects dépendent de processus rapides ou lents, violents ou atténués. Les maladies infectieuses et les intoxications aigües irritent, enflamment, détruisent en masse; les maladies chroniques, les dyscrasies, les intoxications prolongées morcellent la glande par une série d'inflammations régionales ou de dégénérescences partielles.

En somme, les lésions rénales sont tantôt superficielles et passagères, tantôt généralisées et profondes, tantôt lentes à se produire, subissant des moments d'arrêt. mais aussi sujettes à retour, progressives et fatales. Dans ce cas, elles aboutissent aux atrophies les plus marquées.

En tenant compte des deux facteurs les plus importants dans l'évolution de toute néphrite : 1° l'intensité du processus destructeur, intimement lié à la cause qui le produit, 2° la durée de ce processus, on peut décrire successivement : des néphrites aigües, des néphrites subaigües, des néphrites chroniques, des dégénérescences et nécroses rapides, des dégénérescences lentes. Chacun de ces groupes comprend, non une forme définie, mais des manifestations diverses dont l'étiologie explique la raison d'être, et que *certaines analogies* permettent de rapprocher dans une description d'ensemble. Pour rester dans le vrai, il faudrait rattacher l'étude de chaque néphrite à la maladie qui lui a donné naissance. Cette remarque est d'ailleurs applicable à la pathologie de tous les organes.

D'après cette division, les néphrites sont successivement exposées, en débutant par :

Les *Néphrites passagères — Néphrites des maladies générales fébriles — Néphrites infectieuses — Néphrites des intoxications aigües.*

Dans ce chapitre, il est surtout fait mention de l'origine et de la patho-

génie des néphrites infectieuses, du passage ou de l'absence des bactéries dans l'urine, des variétés anatomiques des néphrites observées (congestive, diapédétique ou lymphomateuse, dégénérative), des qualités chimiques de l'albumine constatée.

Les néphrites infectieuses paraissent le plus fréquemment reconnaître le mécanisme de l'intoxication, car, si l'on en excepte deux ou trois maladies, on est autorisé à dire que, si le rein élimine les poisons, il ne paraît nullement approprié à l'élimination en masse des microbes.

L'étude des néphrites infectieuses montre que, sauf exception, la néphrite ne survit pas à la maladie qui lui a donné naissance; rarement aussi elle est la cause directe de la mort. Quand cette éventualité se présente, c'est que les altérations du rein sont uniformément graves et régulièrement disséminées. On trouve les épithéliums complètement détruits, ou, comme dans certaines observations, on voit s'établir une anurie presque absolue à la suite de l'obstruction des vaisseaux et des tubes urinifères par des embolies microbiennes.

Dans tous ces cas, exceptionnels, il faut le répéter, l'excès du mal en limite la durée.

Le second groupe est celui des : *Néphrites subaigües — Glomérulo-néphrites, néphrites par infection et intoxication prolongées.*

Des lésions moins violentes, bien qu'étendues aux divers éléments du rein, se rencontrent dans les formes prolongées des néphrites.

Pendant quelque temps, les désordres semblent compatibles avec l'existence, mais, peu à peu, les lésions s'accentuent sur certaines parties, et les troubles urémiques ne tardent pas à apparaître. Les reins, trouvés à l'autopsie, sont volumineux, mais de colorations variées, depuis la teinte congestive ou fortement hypérémique jusqu'aux tons gris et blanchâtres. Dans les formes les plus rapides de ces néphrites, l'aspect à l'œil nu ne permet de rien discerner de spécial, alors que le microscope montre des

lésions glomérulaires très accentuées. Cette prédominance des lésions sur le glomérule explique l'évolution de la maladie qui, suivant la rapidité de destruction de cet appareil, peut durer de six semaines à plusieurs mois. Si la néphrite passe à l'état chronique, on peut trouver le rein de volume presque normal on même diminué, mais avec induration manifeste de son tissu.

Dans chacun de ces chapitres, l'étiologie fait l'objet de recherches nombreuses et de discussions fort étendues. Il est important, en effet, de bien préciser l'influence de la scarlatine, du froid, du paludisme, de la syphilis, de la grippe, de la fièvre typhoïde, dans la production des néphrites subaigües. A cette liste, il faut joindre la diphtérie, la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, la grossesse, enfin l'érysipèle, les suppurations, peut-être la tuberculose et quelques intoxications.

Mais, pour quelques-unes de ces causes, que d'inconnues encore, ainsi, disions-nous à cette époque : que la néphrite *a frigore* soit une néphrite bactérienne, il y a bien des motifs pour le supposer, mais il paraît certain que, pour qu'elle apparaisse, l'intervention du froid représente un des facteurs indispensables, soit en diminuant la résistance de l'organisme, soit en favorisant la pullulation plus abondante de germes.

Lorsque les néphrites subaigües se sont prolongées, les reins présentent parfois un aspect chagriné, granuleux, depuis longtemps décrit. Tous les auteurs acceptent que le tisssu conjonctif néoformé enserre les granulations et qu'il les énuclée pour ainsi dire en se rétractant. Ce phénomène de rétraction nous paraît tout au moins problématique. Suivant nous, la granulation doit être considérée comme une portion saine ou légèrement modifiée de la glande, au voisinage de laquelle des territoires assez étendus ont été détruits et en partie résorbés. D'où, non pas la rétraction du tissu fibreux, mais l'affaissement et l'effondrement partiels des régions qu'il occupe.

Dans les néphrites prolongées, les granulations sont parfois à peine

visibles, malgré le développement exagéré du tissu conjonctif et l'atrophie notable de l'organe. Bartels avait déjà signalé cette hypertrophie du tissu fibreux en dehors du petit rein contracté. C'est une altération fréquente au cour des néphrites subaigües, le rein conserve presque toujours sa forme et ses dimensions, quelquefois la substance corticale paraît légèrement diminuée. Cependant, le volume et le poids total du rein ne paraissent pas avoir subi de notables modifications, l'augmentation du tissu fibreux arrivant à compenser la perte que l'organe a éprouvée du côté de la partie glandulaire. Mais il n'y a pas, cela se conçoit, de balancement véritable entre ces deux processus, qui évolueraient en sens inverse l'un de l'autre.

C'est pourquoi on ne peut défendre l'idée que le tissu conjonctif s'hypertrophie pour combler les vides.

C'est donc, comme nous l'avons maintes fois répété, une disposition anatomique sans importance au point de vue de la marche de l'affection. Qu'il y ait plus ou moins de tissu fibreux dans le labyrinthe et autour des glomérules, cela importe peu, si ces appareils, ainsi que les tubes contournés, présentent des lésions minimes et suffisent à la sécrétion urinaire.

Les observations où le rein est franchement diminué de volume n'appartiennent pas indifféremment aux néphrites subaigües. On a déjà compris que, *presque toujours*, la néphrite scarlatineuse et la néphrite *a frigore* se terminent par des reins d'un volume supérieur au volume normal, et que, la condition la plus importante dans la production de l'atrophie rénale étant la *durée* de la néphrite, c'est plus particulièrement dans les maladies dont l'action se prolonge ou se répète qu'elle sera observée.

A cet égard, l'opinion de Bartels et de Kelsch et Kiener mérite de prendre créance. Ces auteurs ont publié nombre d'observations de néphrite palustre où la diminution de volume du rein, avec ou sans hypertrophie du cœur, fut constatée à l'autopsie. En cela, nous avons l'exemple d'une maladie dont l'action n'est pas continue, mais qui procède par poussées plus ou moins violentes, à la suite desquelles une partie de l'organe

disparaît ou s'effondre. Cette thèse peut-elle être étendue à l'histoire de la syphilis et de la tuberculose, maladies toujours en évolution?

Quant à la continuité d'action de la scarlatine, de la grippe, de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, elle ne se conçoit pas. Toutes sont des affections passagères dont les manifestations rénales disparaissent habituellement sans laisser de traces.

Nous devons accepter cependant que, à la suite d'une scarlatine grave ou d'une violente attaque de néphrite *a frigore*, les altérations profondes du rein laissent un organe très certainement amoindri.

Sur de pareils organes, toute maladie ultérieure d'une certaine importance, pourra faire réapparaître l'albuminurie. Doit-on penser, en pareil cas, que la néphrite scarlatineuse antérieure se réveille ou que le rein, détruit en partie, ressent davantage les effets de l'affection intercurrente? Cette dernière supposition ne paraît pas douteuse. En clinique, on rencontre assez fréquemment cette succession de plusieurs maladies.

L'état d'infériorité d'un rein soumis à plusieurs crises de néphrites antérieures est indiscutable. Par conséquent pour expliquer la prolongation et surtout la réapparition d'une néphrite, l'influence si funeste du froid et de toutes les détériorations organiques doit être recherchée. C'est pour ce motif que l'alcoolisme n'est pas un facteur négligeable, et s'il est douteux que les boissons alcooliques puissent engendrer une néphrite d'emblée, elles ont peut-être une action des plus funestes sur une néphrite en évolution.

Des néphrites chroniques et des atrophies rénales — néphrites par intoxications lentes. — Quand une maladie modifie incessamment ou d'une façon discontinue le filtre rénal, par l'élimination de substances dont le contact est une cause d'irritation permanente et de dystrophie pour les épithéliums en même temps que pour le tissu conjonctif, les conditions les plus favorables à la production des néphrites lentes et des atrophies progressives du rein se trouvent réunies.

Dans les néphrites franchement chroniques, l'évolution entière embrasse toujours plusieurs années, et l'atrophie peut atteindre un tel degré que la membrane d'enveloppe touche presque la base des pyramides.

La région des glomérules et des tubes contournés disparaît comme s'il y avait eu résorption de toutes ces parties.

A vrai dire, on ne peut donner ici la preuve d'un processus continu, détruisant l'organe sans trève aucune; il est au contraire démontré que certaines intoxications, l'intoxication saturnine en particulier, procèdent par poussées, séparées les unes des autres par de courtes rémissions.

La théorie que nous proposions en 1893 s'écartait sensiblement de celles qui avaient été présentées jusqu'alors. Elle indiquait l'inconstance des lésions artérielles opposées aux altérations des glomérules et du tissu conjonctif. Il en résulte que l'expression de néphrite artérielle est inexacte. Quant au terme de néphrite interstitielle, il est également impropre et doit être définitivement rejeté. L'ensemble des lésions peut être au contraire présenté sous la dénomination de *néphrite chronique avec atrophie*.

Cette expression ne prête pas à équivoque, car elle ne veut pas dire que les différents états par lesquels passe la glande soient subordonnés aux lésions du tissu conjonctif. C'est cette dernière interprétation que consacrait l'ancienne expression de néphrite interstitielle.

Pour expliquer l'atrophie d'un organe, l'idée d'un processus limité au tissu conjonctif est insuffisante, il faut en plus que la glande soit atteinte dans ses éléments nobles et détruite en grande partie.

L'observation histologique montre d'ailleurs que le moindre adénome et le plus petit kyste se développent sans entrave dans des organes sclérosés, malgré la résistance supposée du tissu conjonctif et sa rétractilité continuelle. Il n'y a pas de glande où ces phénomènes ne puissent être constatés. Ceci indique une indépendance très grande des épithéliums, qui ne disparaissent que lorsqu'ils sont atteints directement.

Cette manière d'envisager les néphrites chroniques permet d'inter-

préter différemment le complexus anatomo-clinique de l'artérite chronique généralisée. Il semble plus logique de regarder l'artérite chronique et la néphrite lente comme des effets successifs ou contemporains d'une même cause, intoxication saturnine, dyscrasie goutteuse et de toute une série d'intoxications dont le rôle est encore insuffisamment établi.

Quant à subordonner les lésions du rein à l'artérite chronique généralisée, cela ne peut plus se soutenir aujourd'hui. On a d'ailleurs singulièrement exagéré l'importance des lésions artérielles dans leurs rapports avec le rein dit *contracté*. Aux observations assez nombreuses où ces altérations sont notablement développées, on en peut opposer de non moins fréquentes, dans lesquelles le système vasculaire présente de très minimes altérations, localisées tantôt sur quelques artères périphériques, celles du cerveau particulièrement, tantôt sur les gros troncs, comme l'aorte.

Les néphrites chroniques avec atrophie sont, en résumé, des néphrites par élimination lente de poisons ou de substances toxiques dont la puissance d'irritation est limitée, comme en témoignent les expériences de Charcot et Gombault sur la néphrite saturnine.

En dehors de la goutte et du saturnisme, existe-il donc des causes probables de néphrite chronique avec atrophie? A la suite de Bartels et de Lancereaux, nous avons refusé toute action à l'alcoolisme de même que toute influence à l'*âge*. Bartels contestait l'opinion de Gull et Sutton que l'atrophie des reins est une maladie de la vieillesse, la plupart des cas qu'il avait observés l'ayant été en effet avant cinquante ans. La statistique de Dickinson dépose dans le même sens. Nous avons eu maintes fois l'occasion de dire que la néphrite chronique, pas plus que l'athérome, n'était un attribut de la vieillesse. Chez des personnes très âgées, le cœur, le rein, les vaisseaux peuvent être dans un état d'intégrité parfait. Que si, chez des vieillards, on trouve quelques atrophies glomérulaires avec des tubes effondrés, ce fait n'a aucune importance. Il est naturel que, chez des personnes âgées, on trouve dans le rein quelques vestiges d'inflammations par-

tielles, mais cela ne constitue pas plus une néphrite chronique que la présence de quelques tubercules crétacés, au sommet des poumons, chez les vieillards, n'autorise à dire qu'ils étaient phtisiques, puisque ces lésions n'ont donné lieu à aucun trouble.

A côté des *intoxications*, certaines maladies infectieuses paraissent en état de produire dans le rein des altérations dont l'atrophie avec induration marque le terme ultime. Ainsi le décrivent Bartels, Kelsch et Kiener, Soldatow pour la *néphrite palustre*. On peut accepter semblable action pour la syphilis.

L'atrophie rénale peut, sans doute, aussi succéder aux assauts réitérés de plusieurs maladies infectieuses dont l'influence pathogénique est aujourd'hui démontrée, une seule de ces attaques ne laissant comme résidu que des lésions réparables ou compatibles avec un fonctionnement régulier du rein.

L'apparition, chez une même personne, d'une néphrite scarlatineuse, d'une néphrite typhique, survenue quelques années après, d'une néphrite ourlienne ou de quelque autre maladie à détermination rénale, pourrait expliquer l'existence de néphrites chroniques dont on cherche en vain la cause.

A propos de la symptomatologie des néphrites chroniques, nous avons beaucoup insisté sur l'*hypertrophie du cœur*, en montrant que, d'abord, elle est indépendante de toute lésion du système vasculaire central ou périphérique et que, par suite, c'est aux seules altérations du rein qu'il faut attribuer une influence dans les modifications que subit ultérieurement le muscle cardiaque.

Les nombreux examens histologiques que nous avons pratiqués sur le myocarde, au cours des néphrites chroniques, démontrent l'intégrité de la fibre et l'absence de toute lésion inflammatoire ou dégénérative extra ou intra-fasciculaire. Les recherches modernes confirment donc les premières constatations de Bright et la doctrine de Traube.

L'obstacle apporté à la circulation rénale par les néphrites chroniques peut s'apprécier expérimentalement, d'après les recherches de Dickinson. En injectant de l'eau à la température du corps, à travers un rein normal, on obtint, sous une certaine pression, un écoulement de 3 600 grammes en 10 minutes.

Avec la même pression, dans le même temps, le débit ne fut, à travers un rein atrophié, que de 775 grammes.

Tous ces arguments, empruntés à l'anatomie, à l'histologie et à la physiologie, permettent d'écarter, d'une façon définitive, la théorie de la myocardite, considérée il y a quelques années comme la plus vraisemblable.

Le chapitre XI, *Traitement des néphrites*, comprend trois parties : A. Le traitement hygiénique et alimentaire ; B. Le traitement médicamenteux ; C. Le traitement de l'urémie.

Toute la partie concernant l'hygiène et l'alimentation est assez étendue. Il y est surtout question de diététiquo, des indications et des contre-indications du régime lacté, réservé aux néphrites aigües pendant leurs premières périodes et aux paroxysmes des néphrites chroniques, insuffisant plus tard, souvent même nuisible et devant être interrompu. En regard, le régime mixte est conseillé dans toutes les néphrites où le taux de l'albumine varie dans de faibles proportions. Il est spécifié que, malgré ce régime assez étendu, l'albumine peut diminuer et même disparaître.

Plus loin se trouve discutée l'opportunité de certaines médications. D'ailleurs, on a beaucoup exagéré le danger de quelques médicaments. Il est toujours possible, avec un peu de prudenco et quelquos tâtonnements, d'employer des substances assez actives, en particulier la digitale, dont l'usage était autrefois absolument proscrit. On peut en dire autant de l'iodure de potassium, des préparations opiacées, du salicylate de soude, etc.

La *dégénérescence graisseuse* est surtout étudiée dans ses formes les plus graves, correspondant à des intoxications fortes. A cause même de l'intensité de l'empoisonnement, il n'y a pas de réaction glomérulaire ou interstitielle, la description l'établit de façon indiscutable.

Quant à la *dégénérescence amyloïde*, elle est présentée comme la manifestation, sur le rein, de l'amylose, toute idée de néphrite antérieure étant écartée. C'est-à-dire que la dégénérescence amyloïde ne nécessite pas, pour se produire, une lésion antérieure de la glande, pas plus d'ailleurs que l'apparition de cette dégénérescence dans le foie, la rate, le pancréas, l'intestin, les capsules surrénales, ne nécessite le développement antérieur d'une inflammation ou d'une sclérose dans les organes dont il vient d'être question.

Lorsque la transformation amyloïde est très avancée, il peut en résulter une sorte de collapsus des tubes, avec effondrement de la glande, comme on le voit d'après une observation citée dans le chapitre.

Aux observations où la dégénérescence est très accusée, correspondent habituellement des urines abondantes et assez claires, mais chargées d'une proportion d'albumine considérable. La constatation de chiffres très élevés d'albumine doit faire immédiatement penser à cette forme particulière de dégénérescence. Cette forme est tributaire des suppurations, des tuberculoses et des syphilis invétérées, y compris l'hérédo-syphilis. C'est un des complexus les mieux dégagés, le diagnostic en est facile aujourd'hui.

Le volume se termine par la description de la *tuberculose* et de la *syphilis* rénale. Puis viennent le *cancer*, la *dégénérescence kystique*, le *rein mobile* et la *lithiase urinaire*. Enfin la *maladie d'Addison*.

A propos de la *tuberculose*, quatre points paraissent établis d'une façon définitive, très discutés jusqu'alors.

1° La marche descendante de la tuberculose dans les voies urinaires.

2° L'association habituelle, mais non fatale, de la tuberculose du rein et de celle de la vessie.

3° La rareté de la tuberculose initiale de la vessie comparée à la fréquence de la localisation primitive de la maladie dans le rein.

4° La tuberculose du bassinet, ainsi que celle du rein, consécutive à une tuberculose de la vessie, ne peut s'expliquer que par l'envahissement de l'uretère sur toute sa longueur, avec rétention d'urine et rétrodilatation.

Dans la *syphilis du rein*, en dehors des gommes (assez rares, d'ailleurs), il faut surtout étudier : 1° une néphrite à allure rapide, survenant au moment de la période secondaire; 2° une néphrite tardive, en rapport avec la cachexie syphilitique, presque toujours associée à la dégénérescence amyloïde, à moins que, ce qui est plus fréquent, celle-ci n'existe seule.

Histologiquement, la néphrite de la période secondaire est caractérisée par les lésions de la glomérulo-néphrite (deux observations citées). Cette néphrite mérite une description qui l'individualise, au même titre que la néphrite scarlatineuse et la néphrite paludéenne, en la détachant de l'ancien groupe des néphrites parenchymateuses. A la suite de Rayer, nous indiquions la grande fréquence et l'importance des lésions du foie, coïncidant avec les altérations du rein, au moment de la période cachectique qui, nous le savons aujourd'hui, correspond à la dégénérescence amyloïde.

Nous en citons trois observations nouvelles.

Dans une seule de ces observations, les lésions du foie pouvaient être nettement affirmées, car il y avait ascite et subictère. Dans les deux autres, les altérations du foie n'ont été reconnues qu'à l'autopsie. Dans toutes les trois, la dégénérescence amyloïde était localisée aux espaces portes et aux vaisseaux, sans empiéter sur les lobules. La lésion dominante était la déformation de l'organe, à la surface duquel se voyaient de nombreuse cicatrices et des fissures profondes, en contact avec d'anciennes gommes.

La dégénérescence amyloïde du rein était très accusée. Ces faits, que Rayer considérait comme à peu près incurables, sont cependant justiciables dans une certaine mesure du traitement antisyphilitique, qui doit être assez longtemps poursuivi. Bartels avait déjà signalé les bons effets de la médication iodurée dans les formes héréditaires de la syphilis compliquée de dégénérescence amyloïde et d'albuminurie.

Dégénérescence kystique des reins.

L'histoire anatomique et clinique de cette maladie s'est complétée dans ces derniers temps. Mais c'est principalement au point de vue pathogénique que des explications nouvelles ont été présentées : aux opinions plus ou moins ingénieuses, attribuant dans la production des kystes un rôle efficace à l'oblitération des tubes et à leur distension par les urines retenues, s'est substituée une théorie qui accorde une plus grande part à l'activité des épithéliums. Dans cette hypothèse (ainsi que nous le disions en 1884, la dégénérescence kystique n'est plus une affection accidentelle, *mais une évolution épithéliale particulière.*

Par suite, le sujet se trouve naturellement délimité. On doit laisser en dehors la description des kystes rénaux, rares ou isolés, pour s'attacher uniquement à l'affection dans laquelle l'organe tout entier a subi la transformation kystique.

La *dégénérescence kystique* ainsi comprise est du ressort de la médecine, il y a tout avantage à l'étudier isolément et à la distinguer des kystes simples, des kystes hématiques, des kystes hydatiques, dont le diagnostic, pour être difficile, n'en doit pas être moins recherché avec le plus grand soin.

Il est un point qui domine l'étude de la dégénérescence kystique, c'est qu'elle ne comporte pas de traitement chirurgical. La mort a été plusieurs fois la conséquence d'une néphrectomie intempestive. Par contre, les gros kystes solitaires, certains kystes sanguins, associés souvent à des tumeurs,

les kystes hydatiques, une fois reconnus, peuvent être opérés avec avantage.

Tous ces motifs, basés sur une évolution différente et une thérapeutique toute contraire, permettent de rejeter la division générale de Kœnig sur les tumeurs kystiques du rein, parce qu'elle embrasse des affections cliniquement distinctes.

Des travaux postérieurs à ceux de Hufeland, Rayer, Cruveilhier, Virchow établissent la simultanéité du développement de kystes multiples dans le foie et dans le rein (Lancereaux, Michalowicz, Courbis, Juhel-Rénoy, Sabourin). L'étude pathogénique des productions kystiques, à peine ébauchée au moment de la publication de ces travaux, commence à prendre corps. Les kystes, considérés par presque tous les auteurs précédents comme dépendants de la néphrite interstitielle, sont signalés par d'autres comme l'expression d'une évolution kystique particulière (Laveran, Cornil et Brault, Gombault et Hommey, Lejars).

Suit une étude histologique et histo-pathogénique détaillée de la dégénérescence kystique des reins, facilement complétée par l'étude du rein polykystique congénital signalé par Virchow.

La maladie kystique du rein ne présente de gravité que par l'importance de l'organe sur lequel elle porte. Malgré son caractère de tumeur épithéliale la rapprochant des processus néoplasiques, la dégénérescence kystique du rein n'a aucune tendance à se généraliser, elle n'accuse donc jamais l'allure d'un épithélioma à tendance envahissante; c'est une transformation de l'organe sur place, analogue à celle que l'on peut suivre dans le foie, la mamelle et le testicule.

Pour le foie en particulier, la néoformation kystique est considérée comme d'origine biliaire par Malassez, puis par J. Rénoy. Cette théorie est surtout affirmée par Sabourin. Dans l'explication de ce dernier auteur, il n'y aurait pas de véritable cirrhose, mais évolution fibro-épithéliale sous forme de nodules échelonnés sur le trajet des voies biliaires.

Noùs signalions aussi à cette époque ce fait très important, confirmé depuis, de l'existence, chez plusieurs enfants de la même mère, du gros rein polykystique.

8. — Notions pathologiques et Indications thérapeutiques générales sur les maladies des reins

(in *Traité de Thérapeutique appliquée* de A. Robin, chap. I, fasc. II, 22 pages, 1895).

Ce chapitre sert d'introduction anatomique et physiologique au Traitement des néphrites.

Après avoir rappelé les notions les plus importantes d'histologie et de physiologie, comprenant l'élimination des différentes substances au niveau des épithéliums sombres et granuleux, démontrant que le rein est à la fois un filtre et une glande, on pose la question de savoir si tous les principes *azotés* (urée, acide urique, créatine, xanthine, etc.) s'éliminent par les tubes.

On devra fixer également les voies d'élimination des *principes organiques non azotés* (acides oxalique, lactique, acides gras volatils, etc.), des acides sulfo-conjugués, des matières colorantes (urobiline, uroérythrine), des substances inorganiques (chlorures de sodium, de potassium, phosphates acides de soude, de chaux, de magnésie, sulfates et carbonates alcalins, etc.), des médicaments, des substances toxiques.

Rappel de quelques notions de pathologie utilisables pour le traitement des néphrites : — Division des néphrites. — Au point de vue thérapeutique, il est utile de passer en revue, dans deux paragraphes distincts : 1° les causes de suppression brusque de la fonction du rein; 2° les causes de suppression lente.

Cette manière d'envisager la pathologie du rein est basée sur les données de physiologie pathologique que nous pouvons considérer comme établies. Tenant compte de l'étiologie si variée des néphrites, elle les étudie surtout dans leurs conséquences lointaines. Elle montre comment les divers agents infectieux, mais surtout les toxi-infections et les intoxications, arrivent au contact des épithéliums sécréteurs et du filtre lui-même, et quelles sont les altérations résultant de ce traumatisme particulier.

On s'explique alors comment chaque crise nouvelle laisse à sa suite des lésions irrémédiables et comment l'organe est menacé dans son fonctionnement par la violence ou la répétition des attaques.

Muni de ces renseignements, le médecin se préoccupera surtout de préciser le plus exactement possible quel est le degré d'altération de la glande; car, souvent éloigné de la maladie primitive, il ne peut songer à l'atteindre dans son principe. On se trouve en présence d'une situation pleine de périls, l'insuffisance rénale est imminente. Tous les efforts doivent faire en sorte que cette insuffisance ne devienne pas définitive.

9. — Traitement des Néphrites.

(*Même Traité*, chap. III, fasc. II, 52 pages, 1895.)

I. Indications thérapeutiques se rapportant aux premières phases des néphrites infectieuses et toxiques : vomitifs — lavages de l'estomac et de l'intestin — évacuants, absorbants — antiseptiques intestinaux — balnéation — saignée — diététique, etc.

II. Traitement des néphrites aigües.

A. Traitement pathogénique (paludisme, syphilis, etc.).

B. Traitement symptomatique :

1° Faire rétrocéder si possible le processus morbide en évolution;

2° Alimenter les malades, sans compromettre la diurèse;

3° Assurer et augmenter la diurèse : *a*. En agissant sur le rein par les

diurétiques; *b.* en relevant la force contractile du cœur: *c.* en excitant les sécrétions cutanées (diaphorèse); *d.* en pratiquant la dérivation sur l'intestin (purgatifs); *e.* en intervenant mécaniquement (acupuncture);

4° Prévenir les accidents urémiques proprement dits.

III. — Traitement des néphrites chroniques.

A. Du régime dans les néphrites chroniques.

B. Précautions hygiéniques.

C. Traitement médicamenteux.

D. Des médications dangereuses.

IV. Traitement des dernières périodes des néphrites chroniques et de l'urémie confirmée.

Dans chacun de ces chapitres, l'action d'un grand nombre des médicaments est passée en revue.

10. — Classification clinique des Néphrites.

(Rapport lu à la Section de Médecine Interne, XII[e] Congrès Internat. de Médecine, 64 pages, Moscou, 1897.)

Pour répondre à cette question, posée par la Commission du Congrès, il était utile de débuter par un exposé critique des principales théories énoncées depuis le travail de Bright en 1827. C'est principalement dans le Traité de P. Rayer, le livre de Bartels, complété par les annotations de Lépine, et dans l'ouvrage de Lecorché et Talamon que l'on trouvera les indications bibliographiques les plus importantes concernant l'historique de la question.

La première partie montre les inconvénients d'une classification simplement anatomique ou histologique, critique faite déjà longuement dans les mémoires, articles et monographies qui précèdent. Inutile donc d'y revenir.

Le choix d'une classification exclusivement clinique étant arrêté, on

verra qu'il est impossible de l'envisager autrement que dans le temps et de décrire successivement :

1° des néphrites passagères ou transitoires;

2° des néphrites aigües;

3° des néphrites prolongées ou subaigües;

4° des néphrites chroniques.

La dernière classe comprend seule des néphrites réellement *latentes*, c'est-à-dire correspondant à des lésions rénales profondes, avec les apparences de la santé.

Les formes aigües, prolongées, chroniques, peuvent subir des *rémissions*, des *arrêts*, ou présenter des *aggravations*, des *rechutes*. Les formes aigües et prolongées évoluent souvent d'une *seule traite*, les formes chroniques évoluent en *plusieurs temps*, par *poussées successives*, elles sont donc en général rémittentes ou discontinues.

Il serait impossible, à notre avis, de différencier les néphrites par un de leurs symptômes les plus marquants, et de décrire séparément des néphrites avec ou sans œdème, ou, comme l'ont proposé Weigert et Wagner, des néphrites subaigües ou chroniques hémorragiques.

Car les œdèmes et les hémorragies sont des phénomènes que l'on observe plus fréquemment dans les formes rapides des néphrites, mais que l'on constate aussi dans les atrophies rénales les plus prononcées.

On éprouverait la même difficulté, dans l'ordre des néphrites chroniques, à baser une classification sur la présence ou l'absence de la dyspnée, des palpitations ou de tout autre signe, puisque, l'origine de la néphrite étant la même (le saturnisme par exemple), ces différents symptômes peuvent manquer ou être présents.

Au contraire, on peut, en s'appuyant sur l'inconstance des symptômes précédemment indiqués, distinguer dans chaque groupe des *variétés*.

D'ailleurs, il est un autre point qu'il faut mettre en évidence, c'est que l'évolution des néphrites est dans un rapport très étroit avec la puissance

destructive des agents d'irritation. Les grandes divisions cliniques se trouvent par suite reliées aux notions pathogéniques, comme nous l'avons établi en 1893 (voir : Maladies du rein et des capsules surrénales).

Sur ce point, il ne peut y avoir aujourd'hui divergences d'interprétation. Dans les néphrites aigües ou subaigües, la couleur des reins peut varier depuis les teintes rouges et hémorragiques jusqu'aux teintes pâles, blanc grisâtre, en passant par des nuances variables, où, sur un fond plus ou moins rouge, rose ou gris, se détachent de petits points hémorragiques ou de petites étoiles vasculaires.

Cependant, ces reins sont toujours volumineux, les lésions des tubes profondes, les altérations glomérulaires accusées. L'intensité des lésions est, en effet, la condition nécessaire de la courte durée des néphrites.

D'ailleurs, pour qu'il existe un rapport constant entre la *cause productrice* d'une néphrite, la *forme clinique* qu'elle présente et les *lésions* qui la caractérisent, il faut de *toute nécessité* que la maladie évolue *d'une seule traite*.

Suit, à titre d'exemple, une observation de néphrite scarlatineuse.

Dans l'ordre des néphrites chroniques, il existe des circonstances nombreuses où le rapport entre la cause déterminante, la forme clinique observée et les lésions que l'on trouve à l'autopsie est assez nettement précisé.

Suivent 4 observations de néphrite saturnine.

Si l'on sort de ces deux catégories de faits, dont la pathogénie apparaît fort simple, puisque l'affection rénale évolue sans trêve, soit sous la forme aigüe prolongée, soit sous la forme chronique, on peut avoir quelque difficulté à interpréter la marche de la maladie et à lui assigner un rang dans la classification.

Que l'on suppose, par exemple, une néphrite qui, au lieu de se poursuivre sans arrêt, vienne à s'interrompre, que peut-il advenir par la suite?

Suivent a titre d'exemple, plusieurs observations de *néphrite scarlati-*

neuse ancienne avec *atrophie secondaire* du rein, observées chez des malades encores jeunes (24 ans, 26 ans, 43 ans), qui avaient eu quelques années auparavant ou dans la toute première enfance une attaque très grave de néphrite scarlatineuse avec albuminurie et hydropisie accusées.

Ces néphrites sont restées *latentes* ou silencieuses pendant un grand nombre d'années, c'est-à-dire n'ont provoqué l'apparition d'aucun trouble. Peut-être aurait-on pu constater la persistance des lésions, si l'analyse des urines avait été faite régulièrement. D'autres observations démontrent, en effet, que l'albuminurie post-scarlatineuse persiste avec les apparences d'une santé générale assez bonne.

Lorsque les accidents d'insuffisance rénale apparaissent, peut-on supposer qu'il y ait eu rechute, recrudescence ou poussée nouvelle? N'y a-t-il pas, au contraire, toute raison de penser que les premières observations citées plus haut correspondent très nettement à une attaque grave unique avec atrophie secondaire du rein?

Ces faits se multiplieront, nous n'en doutons pas, et l'on peut accepter l'idée de Lecorché et Talamon que la scarlatine est au rein ce que le rhumatisme est au cœur. Nos nbservations nous y conduisent.

On retrouve d'ailleurs les premiers rudiments de cette doctrine, si intéressante au point de vue clinique, dans les observations déjà anciennes de Bright, de Christison et de Rayer.

Depuis, Weber, Rosenstein, Marchand (de Berlin) ont cité des faits analogues. Potain (1887) a publié une observation de néphrite chronique avec œdème et hypertrophie considérable du cœur, chez un homme de quarante et un ans, qui avait eu, à l'âge de dix-neuf ans, une néphrite post-scarlatineuse avec anasarque généralisée. A partir de cette époque le malade ne cessa d'éprouver d'une façon presque constante de l'oppression et de la céphalalgie. Aussi Potain conclut-il qu'il est permis d'établir une relation étiologique certaine entre la scarlatine contractée à l'âge de dix-neuf ans et les manifestations urémiques constatées vingt-deux ans plus tard.

Parmi les autres causes de détérioration profonde du rein, avec atrophie secondaire, quelles sont les infections ou les intoxications qu'il faudra retenir?

Il est une néphrite qui semble, à ce point de vue, présenter les plus grandes analogies avec la néphrite scarlatineuse, c'est la *néphrite gravidique*, pouvant aboutir à une atrophie rénale très marquée, coïncidant avec l'hypertrophie du cœur.

D'ailleurs, l'étiologie des néphrites constitue un chapitre tellement étendu que, en présence d'un passé pathologique un peu chargé, il est toujours délicat de discerner parmi les facteurs étiologiques celui auquel il convient d'attribuer la part prépondérante.

A la lecture des 22 observations résumées dans ce rapport, on sera frappé d'un certain nombre de faits d'un très grand intérêt clinique.

1° Dans toutes les néphrites, y compris les néphrites *subaigües*, de quelque nature qu'elles soient, l'hypertrophie cardiaque est manifeste, bien que les reins soient d'un volume sensiblement supérieur à la moyenne. C'est une règle qui ne rencontre plus d'exceptions pour ainsi dire. La seule condition nécessaire à l'apparition de cette hypertrophie, c'est la longue durée de l'affection.

A mesure que l'on s'éloigne des périodes du début et que la néphrite constitue une lésion chronique et invétérée, cet élément ne fait pour ainsi dire jamais défaut. On comprend donc qu'il en soit de même lorsque les atrophies rénales résultent d'une atteinte grave remontant à quelques années en arrière.

Que l'atrophie rénale soit la conséquence d'une seule atteinte ou qu'elle s'installe progressivement, comme on l'observe dans les intoxications chroniques ou les dyscrasies, les effets lointains sont identiques.

2° Une seconde remarque, tout aussi importante, c'est que, dans toute la série des atrophies rénales, dont la relation elinique est notée, les plus nombreuses et les plus évidentes ont été recueillies, non chez des

vieillards ou des personnes âgées, mais chez des malades jeunes encore (21 ans, 24 ans, 26 ans, 29 ans, 31 ans, 36 ans, 43 ans, 44 ans).

3° Enfin, il faut signaler la rareté ou le peu de développement des lésions artérielles dans les cas d'atrophie extrême, aussi bien chez les sujets jeunes que chez les malades ayant atteint un âge avancé.

Cette *absence de lésions* est même complète dans les quatre dernières observations correspondant aux âges de 60, 64, 67, 71 ans. Et cependant, dans toutes, la substance corticale est presque entièrement détruite et le cœur notablement hypertrophié.

Les lésions vasculaires, nulles ou insignifiantes sur les principales branches de l'arbre artériel, étaient également absentes en plein cœur.

En présence de ces faits négatifs nous sommes autorisé à conclure que la théorie de l'artério-sclérose étendue au rein et au cœur perd, à nos yeux, une grande part de son importance. Et cela, avec d'autant plus de raison que toutes les observations réunies dans ce rapport étaient de date récente et recueillies sans idée préconçue.

Si les lésions du rein (exception faite pour les thromboses veineuses et les infarctus) ne sont tributaires ni des altérations des vaisseaux ni de celles de la trame conjonctive de l'organe, elles relèvent pour ainsi dire exclusivement de l'*intoxication*.

Dans toute néphrite, c'est la glande qui souffre, c'est par elle que le mal débute et, si l'organe est amoindri, ce n'est pas parce que les artères sont malades ou le tissu conjonctif hypertrophié.

Autrement, il n'y aurait aucun motif pour que les autres glandes de l'organisme ne fussent pas aussi fréquemment altérées que le rein, et dans les mêmes conditions étiologiques.

Si l'on veut pénétrer le mécanisme intime des atrophies glandulaires, il faut de toute nécessité remonter au trouble premier de la fonction, qui ne

peut s'expliquer que par une action élective de certaines substances sur les épithéliums.

Quant aux aspects auxquels on attribuait, il y a peu de temps encore, une si grande valeur dans l'histoire des lésions chroniques, l'*inégalité* de surface, l'*induration*, la *sclérose* pour tout dire, ce sont toutes modifications dont le mode de production est facile à saisir, dès l'instant où l'on a pu déterminer avec exactitude le procédé d'introduction, de pénétration et d'élimination des substances irritantes.

Il est aisé de comprendre que la clinique ne peut envisager les néphrites que dans leur évolution générale et dans le temps, et que seule une classification étiologique est en mesure de satisfaire aux subdivisions que nécessite leur physionomie particulière dans chaque cas. Il est indispensable d'appliquer cette méthode aux descriptions actuelles, si l'on veut leur donner plus de netteté, de précision et de relief.

11. — Maladies du rein et des Capsules surrénales.

(500 pages, tome V du *Traité de médecine* de Charcot-Bouchard-Brissaud, 2e édition, 1902, avec 50 figures.)

Cette 2e édition est beaucoup plus étendue que la première. Parmi les chapitres entièrement nouveaux, il faut citer :

Le chapitre II. *Réactions chimiques des albumines urinaires*, rédigé en collaboration avec C. Michel, où se trouvent résumés, d'après les travaux les plus récents, les caractères chimiques des albumines modifiées, *albumoses et peptones*, en même temps que l'on cherche à établir ceux qui distinguent les pseudo-mucines urinaires : chondro-albumines et nucléo-albumines.

Le chapitre V. *L'exploration fonctionnelle du rein*, rendue nécessaire par les recherches de ces dernières années. On y passe successivement en revue :

A. La toxicité urinaire.

B. La Cryoscopie.

C. L'examen comparatif du sang et de l'urine.

D. La mesure de la perméabilité et du coefficient de sécrétion par l'élimination provoquée.

Le chapitre XXIV. *Filariose rénale, Hématochylurie.*

En outre, de nombreuses additions ont été faites aux chapitres qui concernent l'*albuminurie physiologique* et surtout l'*albuminurie pathologique*. Les plus intéressantes variétés de cette dernière sont représentées par l'albuminurie *cyclique*, mais surtout par l'albuminurie *orthostatique*, à propos de laquelle se trouve soulevée une assez longue discussion. La conclusion en est la suivante : Que l'albuminurie orthostatique soit, en fin de compte, une albuminurie fonctionnelle et nervo-motrice, une albuminurie digestive, une albuminurie de croissance, qu'elle soit ou non l'expression d'une infection antérieure ou d'une lésion rénale actuelle, il s'agit de savoir si elle est permanente ou bien, au contraire, temporaire et curable.

L'idée d'une albuminurie fonctionnelle provoquée par la station debout et cessant immédiatement par la station horizontale, quel que soit le régime suivi, devrait entraîner la curabilité absolue de l'affection. Si l'albuminurie orthostatique correspond réellement à cette variété, on peut s'étonner qu'étant toujours minime, passagère et curable, elle ait fait apparaître des théories si compliquées et si contradictoires. Il est certain, dès à présent, que l'on a groupé sous le titre d'albuminurie orthostatique des observations n'ayant aucun rapport entre elles. L'analyse qui précède montre qu'une revision faite dans ce sens est indispensable aujourd'hui.

Quant aux *albuminuries digestives*, on peut en contester l'existence. Car, pour établir la réalité de ces albuminuries extra-rénales, les documents

font défaut, c'est aller trop loin que d'affirmer déjà qu'il existe des albuminuries d'origine *stomacale*, *intestinale*, *hépatique*, *pancréatique*, subordonnées à une élaboration vicieuse des matières albuminoïdes, par simple trouble fonctionnel de ces appareils.

Si le fonctionnement imparfait de l'estomac, de l'intestin, du foie, etc., laisse passer des albumines incomplètement élaborées, on doit indiquer les réactifs capables de les mettre en évidence. Autrement, on est en droit de supposer que, dans tous les cas où les actes nutritifs sont pervertis, il existe, en circulation dans le sang, des substances extractives d'élaboration viciée, qui produisent soit une congestion rénale, soit une néphrite passagère.

Les dyspepsies chroniques, les fermentations intestinales, les états dyscrasiques constatés dans la goutte, le diabète et les maladies similaires, seraient aptes à déterminer de véritables toxémies dont les reins ressentiraient les effets.

Quelques additions également aux chapitres : *Œdème*, *Hydropisie* et *Anasarque* — *Hémoglobinurie* — *Congestion rénale.*

Dans le chapitre *Hémoglobinurie*, une nouvelle figure en couleur représente l'infiltration des cellules des tubes contournés par un pigment dont la teinte, avant toute réaction chimique, est jaune ocre ou légèrement brunâtre.

Lorsque le pigment a été soumis à l'action successive du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique dilué, la coloration change, elle devient *bleu de Prusse*.

C'est ce que représente la figure 22 de la page 477.

A l'article *Congestion*, deux figures nouvelles (figures 24 et 25, pages 485 et 486) pour montrer l'ensemble et le détail des lésions hémorragiques dans les glomérules et dans les tubes.

Chapitre XI. *Des néphrites en général. Histoire et Doctrines.* — Ce chapitre s'est accru de toute la partie critique déjà exposée dans le Rapport lu au Congrès de Moscou (1897).

On y insiste à nouveau sur les inconvénients d'une classification anatomique, sur l'avantage d'une classification clinique très simple, qui se confond d'ailleurs avec la classification pathogénique. Dans la pratique, une classification clinique suffit pour donner une idée générale de l'évolution des néphrites.

Mais il faut reconnaître qu'une classification naturelle devrait être basée sur l'étiologie. En l'adoptant, on serait assuré de rapporter à chaque maladie ce qui lui revient dans la production des altérations rénales. Tout au moins, cet essai devrait être tenté pour les espèces les mieux connues : néphrite saturnine, néphrite goutteuse, néphrite gravidique, car, ainsi que nous l'avons maintes fois répété, lorsqu'on est renseigné sur la cause d'une néphrite et sur sa durée, on en déduit facilement et sans erreur l'aspect des lésions trouvées à l'autopsie.

D'après la méthode d'étude adoptée dans cette monographie, le chapitre XII porte comme titre : *Néphrites passagères. — Néphrites des maladies infectieuses et des intoxications atténuées.*

Et le dernier, le chapitre XIV : *Néphrites chroniques et atrophies rénales. — Néphrites par intoxications lentes. — Néphrites par infection ou intoxication massive avec atrophie terminale.*

Ce dernier sous-titre rassemble tout ce groupe de néphrites subaigües et prolongées se rapportant pour la plupart à la scarlatine et à la grossesse, et qui, ainsi que nous l'avons établi, se terminent par atrophie rénale.

A ce moment, et malgré le jeune âge des malades, les symptômes se confondent naturellement avec ceux des néphrites qui se sont terminées par atrophie, après une période beaucoup plus longue (voir en particulier : Saturnisme, Goutte, etc.).

La symptomatologie générale de ces néphrites, observées à leurs dernières phases d'atrophie, se confond dans un tableau assez uniforme et justifie leur description dans un même chapitre.

L'*étiologie* des néprites subaigües et prolongées, celle des néphrites chroniques et des atrophies rénales, a été revisée sur un grand nombre de points.

A propos des néphrites subaigües et prolongées nous ajoutions : « Il y a quelques années, on eût été embarrassé pour trouver aux néphrites une origine probable. L'énumération qui précède montre quel changement s'est produit dans les idées. Mais, en revanche, on a quelque peine à discerner, au milieu des causes si nombreuses, celles dont l'action sur le rein ne peut être mise en doute.

« En parcourant les ouvrages et les monographies, on serait amené à croire que toutes les *infections* et toutes les *intoxications* peuvent revendiquer une part d'influence dans le développement des néphrites d'une certaine durée. C'est certainement une exagération. Aussi convient-il de rechercher, avec le soin le plus minutieux, dans quelle mesure et avec quelle fréquence le rein répond aux irritations dont il est l'objet. »

A cet égard, les maladies dont l'action semble prépondérante sont celles que nous avons citées en premier lieu : la *scarlatine*, la *néphrite* dite *a frigore*, le *paludisme*, la *syphilis*, la *grippe*, la *gravidité*, la *fièvre typhoïde*; sur un plan plus reculé, la *diphtérie*, la *pneumonie*, la *variole*, la *varicelle*, les *oreillons*, le *rhumatisme articulaire aigu*; en dernier lieu, l'*érysipèle*, les *maladies suppuratives*, peut-être la *tuberculose* et quelques intoxications : *phosphorisme chronique*, etc.

Parmi les maladies génératrices des atrophies rénales, nous ne trouvons qu'un petit nombre de celles qui ont été énumérées à propos des néphrites subaigües. Nous n'avons à retenir, dans le premier groupe, comme cause probable, que le paludisme, la scarlatine et la gravidité.

Nous avons pris soin de mettre en doute l'influence de l'alcool et de n'en accorder aucune à la vieillesse.

Quant aux causes habituelles des atrophies rénales, ce sont toujours, au premier rang, le saturnisme et la goutte, dont l'action paraît nettement déterminée.

Chapitre XIII. *Néphrites aiguës et subaiguës. Glomérulo-néphrites. Néphrites par infections et intoxications prolongées.* — 2 figures nouvelles ayant trait aux lésions élémentaires du glomérule. — Rôle des cellules périvasculaires du glomérule de Malpighi et des éléments de la capsule de Bowmann.

Chapitre XV. *Traitement des Néphrites.* — Il contient quelques additions à propos de l'utilité supposée de l'opothérapie rénale pendant les crises d'urémie, ainsi que quelques indications sur l'opportunité du traitement hydrominéral applicable aux diverses variétés de néphrite, d'après l'opinion des auteurs les plus autorisés.

Chapitre XVII. *Dégénérescence amyloïde.* — Une figure en deux couleurs montrant une dégénérescence très avancée des artères des glomérules avec affaissement de toute la région labyrinthique.

Chapitre XVIII. *Tuberculose rénale.* — L'accord est à peu près fait aujourd'hui sur les diverses localisations et les formes de la tuberculose rénale. On sait que la marche de la tuberculose est surtout descendante.

Une figure nouvelle représente un cas d'urétéro-tuberculose ascendante avec formation d'anfractuosités et de cavernes tuberculeuses.

Le seul point en discussion dans la tuberculose rénale est celui de l'existence ou de la non-existence de *Néphrites tuberculeuses.*

Cette question des néphrites tuberculeuses a été abordée sous bien des aspects depuis le travail de Coffin jusqu'aux travaux les plus récents.

Tout en signalant les recherches de Grancher et H. Martin, de S. Arloing, P. Rodet et J. Courmont, nous n'avons pas cru pouvoir les appliquer à la pathologie humaine, parce que la tuberculose expérimentale atténuée et la tuberculine obtenue par les cultures artificielles ne nous semblent pas comparables aux poisons tuberculeux de l'homme. Dans les expériences de laboratoire, on sait avec quelles substances on agit, ainsi que les doses employées. Mais connaissons-nous la moindre chose de la façon dont les poisons tuberculeux abordent le rein de l'homme.

Dans l'observation de Chauffard, *néphrite par tuberculine*, recueillie chez un malade qui avait été soumis antérieurement à des injections de tuberculine, s'étant terminée par dégénérescence amyloïde, convient-il d'incriminer avant tout le traitement? Faut-il rapprocher cette observation des faits signalés par Grancher et H. Martin, où nous voyons indiquées des lésions de néphrite allant jusqu'à l'atrophie, avec hypertrophie du cœur, mais sans dégénérescence amyloïde? Nous avons dit pour quelles raisons cette assimilation nous paraissait devoir être écartée.

Les mêmes doutes, les mêmes objections se présentent à propos de toutes les expériences faites au moyen des diverses variétés de tuberculine.

Plus récemment, la question s'est transformée avec les auteurs s'étant plus spécialement occupés de la tuberculose rénale observée chez l'homme.

Landouzy et L. Bernard en particulier ont défendu l'autonomie de la *néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux*. Nous avons eu l'occasion de discuter les conclusions de leur travail dans un article intitulé : L'action de la tuberculose sur le rein, *Presse médicale*, avril 1901. Nous insistions sur la fréquence de la dégénérescence amyloïde, même dans les cas où l'aspect macroscopique ne semblait pas indiquer la présence de cette lésion, en montrant que c'était la localisation sur le rein d'une dégénéres-

cence que l'on pouvait rencontrer dans beaucoup d'organes, sans qu'il y eût, dans aucun d'eux, d'inflammation antérieure.

Aussi, sans nier la possibilité de lésions chroniques des épithéliums chez les tuberculeux, en dehors de la dégénérescence amyloïde et de la présence de tubercules infiltrés, nous disions ne les avoir jamais observées et nous ajoutions que, si elles existaient, elles devaient être fort rares.

D'ailleurs, le diagnostic clinique de cette forme est des plus faciles à faire.

Quels sont, en effet, les signes et les symptômes cliniques permettant de soupçonner ou d'affirmer que les reins ont atteint le degré ultime de la dégénérescence amyloïde? Tout un ensemble de faits, dont le plus important est, chez les tuberculeux pulmonaires, l'aggravation de l'état général, au point que la plupart meurent dans le marasme ou la cachexie la plus avancée. On voit en même temps la quantité d'albumine augmenter progressivement, se maintenir à 10 et 12 grammes par jour, monter jusqu'à 20, 25, 30 grammes, dépasser même ce chiffre.

Cette relation entre les chiffres élevés d'albumine et la dégénérescence amyloïde des reins est pour nous si caractéristique, que nous pouvons, sans réserve, émettre aujourd'hui cette proposition : Lorsque, dans le cours d'une *albuminurie chronique*, le chiffre de l'albumine se maintient au-dessus de 10 à 12 grammes ou tend à le dépasser, il existe de fortes présomptions de croire que l'on se trouve en présence d'une dégénérescence amyloïde; à plus forte raison, les chiffres les plus élevés de la série, dépassant 40 grammes, exceptionnels d'ailleurs, lui appartiennent. Nous avons pu l'annoncer, avant toute constatation nécropsique, dans un grand nombre de circonstances.

Un autre caractère urologique, appartenant en propre à la dégénérescence amyloïde, est le suivant : les urines sont souvent très abondantes et très claires, et néanmoins extrêmement chargées en albumine, c'est-à-dire

qu'il est inutile d'attendre le moment où elles deviennent rares et foncées, pour en faire l'examen. Dans les néphrites subaigües, au contraire, les urines fortement albumineuses correspondent à des périodes où leur teinte s'assombrit.

L'œdème et l'anasarque appartiennent également à l'ensemble des symptômes habituellement associés au cours de la dégénérescence amyloïde. Cependant, tous ces signes, qui, réunis ou isolés, ont une valeur indiscutable, prennent tout à coup une importance de premier ordre s'il est reconnu qu'ils se manifestent chez un individu notoirement tuberculeux. On peut alors affirmer, presque sans cause d'erreur, la nature de la dégénérescence, ainsi que celle de l'intestin, lorsque la diarrhée séreuse apparaît; elle indique l'infiltration amyloïde des vaisseaux de la muqueuse intestinale et non la présence d'ulcérations tuberculeuses ou de lésions de nature urémique.

Voilà les enseignements qui nous ont été fournis par l'observation d'un très grand nombre de malades et que l'on peut résumer sous cette formule : Lorsqu'un malade présente à la fois des œdèmes multiples, une albuminurie forte, une diarrhée séreuse incoercible, au cours d'une tuberculose pulmonaire chronique, à l'exclusion de toute autre maladie, cela équivaut à dire qu'il est atteint de dégénérescence amyloïde du rein.

Cette règle clinique est constamment appliquée autour de nous et expose à peu de mécomptes. Nous avons pu démontrer ainsi, pendant bien des années, à ceux qui voulaient se conformer à cette manière de voir, que presque tous les gros reins blancs, rangés autrefois sous l'étiquette de *néphrite parenchymateuse chronique*, appartiennent à la dégénérescence amyloïde, les autres ressortissant aux néphrites subaigües, dont les caractères histologiques sont, nous le savons, absolument opposés.

Il va de soi que ce que nous venons de dire de la tuberculose pulmonaire se trouve non moins exact pour les autres tuberculoses qui peuvent la précéder, l'accompagner, la suivre ou même évoluer en dehors d'elle. Il en

résulte que les tuberculoses osseuses, articulaires, ganglionnaires, les abcès froids, le mal de Pott peuvent être l'origine lointaine de la dégénérescence amyloïde constatée sur le rein, le foie, la rate, le pancréas, les capsules surrénales, le cœur ou les vaisseaux.

Sous l'influence de ces tuberculoses diverses, les organes que nous venons d'énumérer sont envahis dans un ordre qui n'est pas constamment le même, et ce n'est pas toujours le rein qui est le plus frappé. Mais, lorsque le rein participe à la dégénérescence amyloïde, il se comporte comme vis-à-vis la tuberculose pulmonaire initiale. Ce sont les mêmes œdèmes qui apparaissent, plus ou moins accusés, c'est la diarrhée séreuse, l'albuminurie abondante, la cachexie progressive.

S'il est vrai qu'en présence d'une tuberculose pulmonaire, osseuse ou autre, évidente ou seulement probable, chez un malade atteint d'albuminurie chronique avec œdème, on doive penser immédiatement à la dégénérescence amyloïde (toute autre cause de néphrite étant écartée, nous le répétons), la réciproque n'est nullement vraie.

Ce qui signifie que, chez un malade présentant une albuminurie forte avec œdème et que l'on suppose par suite atteint de dégénérescence amyloïde du rein, la *tuberculose* n'est pas nécessairement l'origine des troubles observés.

On sait, depuis les travaux de Bartels et Lecorché, que la dégénérescence amyloïde est tributaire de la syphilis, des suppurations prolongées, même non tuberculeuses, des lésions ulcéreuses chroniques du gros intestin et de l'intestin grêle; nous pouvons ajouter de celles de l'estomac, ainsi que cela résulte d'une observation que nous avons recueillie il y a plusieurs années.

En comparant à la tuberculose les maladies dont l'action sur le rein est à ce point de vue également indiscutable, nous voyons par exemple que, chez les syphilitiques, le diagnostic de dégénérescence amyloïde se pose dans des circonstances identiques à celles qui permettent de l'affirmer chez les tuberculeux.

Si, par exemple, chez un malade présentant le syndrome clinique que nous venons de retracer, on parvient à retrouver avec certitude l'existence d'une syphilis antérieure, remontant à une époque reculée, c'est-à-dire se trouvant aux limites du tertiarisme, on peut sans hésitation porter le diagnostic de dégénérescence amyloïde. Nous en avons recueilli des observations indiscutables aussi bien chez des adultes atteints de syphilis acquise que chez des enfants frappés de syphilis héréditaire.

Le trait commun à tous ces malades, c'est qu'étant manifestement syphilitiques, soit directement, soit par hérédité, ils sont tous arrivés à la période cachectique de la maladie, à une époque où toute trace de spécificité a disparu.

La syphilis, dans son action sur le rein, se trouve ainsi reliée à la tuberculose et aux suppurations chroniques, par la notion de cachexie. La dégénérescence amyloïde nous apparaît alors, non comme une manifestation directe, primaire et spécifique de l'infection ou de la toxi-infection causale, puisque les maladies qui l'engendrent sont nombreuses et que son expression anatomo-clinique est assez uniforme. Elle semble au contraire dériver de modifications profondes et tardives dans le chimisme des humeurs, imprimant aux vaisseaux, mais en particulier aux vaisseaux du rein, des altérations qui se traduisent par des troubles faciles à reconnaître.

Ainsi, fait du plus haut intérêt, ce n'est pas à la *période secondaire* de la syphilis que se montre la dégénérescence amyloïde, mais à la période d'usure et de déchéance. A notre avis, presque toutes les observations publiées sont conformes à cette notion.

Contrairement à ce qui se passe au moment de la période terminale des néphrites subaiguës, on peut remarquer combien (sauf dans certains cas particuliers) les malades atteints de dégénérescence amyloïde sont calmes dans leur lit, sans présenter la moindre dyspnée. Le cœur est presque toujours de faible volume; il n'existe ni bruit de galop, ni palpitations, ni angoisse

comparable à celle que l'on observe chez les malades atteints de néphrite vraie ; il n'y a pas de retentissement diastolique du 2e bruit aortique et pas d'hypertension artérielle.

L'alimentation n'a sur la marche des accidents qu'une influence minime, l'hydropisie monte, gagne les plèvres, la cachexie s'accentue et les malades meurent en général dans un état de marasme et d'affaissement qui n'a rien de commun avec le coma urémique.

Tels sont les arguments qui nous autorisent à ne pas confondre la dégénérescence amyloïde avec la néphrite subaigüe, dite quelquefois néphrite parenchymateuse chronique.

Chapitre XX. *Cancer du rein.* — Quelques indications nouvelles sur les propagations du cancer, sur certaines variétés anatomiques, avec quelques figures non encore parues, dont l'une représente très exactement une *frange* de cancer du rein à cellules sombres pour l'opposer aux épithéliomes à cellules claires. Beaucoup de cellules sont polymorphes, quelques-unes ont la disposition de massues, d'autres contiennent un assez grand nombre de noyaux de volume parfois considérable.

Critique de la théorie de Grawitz et Israël affirmant que les adénomes du rein sont des noyaux erratiques de la capsule surrénale ou, comme on le dit aujourd'hui, des hypernéphromes.

Chapitre XXI. *Dégénérescence kystique des reins.* — Très largement étudiée déjà dans la première édition. Ce chapitre contient un certain nombre de détails nouveaux et de figures inédites, en particulier à propos du rein polykystique congénital. On y voit deux figures fort instructives dessinées d'après un fait communiqué par Brindeau. Il en existe d'autres de Bar, Couvelaire, O. Macé, etc.

Dans une de ces figures (fig. 57, page 724) on représente la disposition du rein au grossissement faible de 20 diamètres.

Les glomérules apparaissent sur la coupe commo de très petits points noirs de la grosseur d'une tête d'épingle. Les kystes sont, en comparaison, de dimension énorme.

La figure 58, page 725, vue à un grossissement de 280 diamètres, montre les tubes du rein, d'apparence normale, rapprochés de kystes tellement volumineux, qu'un très petit segment de leur circonférence se trouve représenté sur la figure.

Les cellules épithéliales, qui forment le revêtement de ces kystes, sont cylindriques, à grand axe vertical.

Il existe plusieurs observations, absolument concluantes, de l'existence chez plusieurs enfants d'une même mère, du gros rein polykystique (Virchow, Brückner, Carbonel, Bar).

On nous en a communiqué tout dernièrement une observation nouvelle chez 3 enfants de la même mère.

Chapitre XXIII. *Lithiase rénale.* — Parmi les effets mécaniques de la lithiase rénale, on connaît l'hydronéphrose et l'atrophie du rein.

Pour en bien comprendre la production, il est utile de mettre sous les yeux des faits de pathologie expérimentale.

La fig. 63, page 775, représente en grandeur naturelle deux reins de lapin, dont l'un normal et l'autre dont le bassinet et les calices sont fortement dilatés, à la suite de la ligature aseptique de l'uretère, pratiquée un mois auparavant.

La pyramide unique a disparu, le bassinet, très dilaté, communique avec une série d'anfractuosités creusées dans la substance corticale. Celle-ci, rejetée à la périphérie, était encore œdémateuse et donnait l'apparence d'une fausse hypertrophie.

La figure 65, page 779, reproduit, d'après Rayer, un très beau spécimen d'*atrophie* du rein gauche chez un jeune enfant, déterminée par le rétrécissement de l'uretère au niveau de son embouchure dans la vessie. Par suite de

la rétention d'urine, l'uretère avait subi une dilatation considérable. Le rein, lobulé comme chez le fœtus, n'était pas beaucoup plus gros qu'un haricot. L'autre rein était un peu plus volumineux que le rein d'un enfant du même âge.

Chapitre XXIV. *Filariose rénale. Hématochylurie.* — Description assez succincte de l'hématochylurie, précédée de quelques indications sur les principales variétés de filaires trouvées dans le sang de l'homme. On en distingue 6 principales.

Trois figures reproduites d'après des préparations de C. Low, appartenant à la collection du professeur Blanchard, montrent quelques phases importantes du développement de la filaire.

La figure 66, page 785, représente la coupe de l'avant-corps d'un *culex ciliaris*, comprenant la tête et la partie antérieure du thorax, 11 jours 3/4 après la piqûre du moustique. On remarque des embryons de *filaria nocturna* occupant les interstices des faisceaux musculaires. Ils y prennent leur développement complet avant de s'engager dans les glandes salivaires et dans la trompe de l'insecte.

Ces diverses phases, bien étudiées par P. Manson, expliquent comment une simple piqûre de moustique suffit à inoculer à l'homme un ou plusieurs embryons déjà transformés en larves.

La figure 67, page 788, reproduit quatre embryons de filaires (*filaria nocturna*) provenant d'un lymph-scrotum et dessinés au grossissement de 180 diamètres.

La figure 68, page 789, montre quatre embryons de filaires vus dans le sang au grossissement de 180 diamètres.

Ces embryons, dessinés au même grossissement que ceux de la figure 67, paraissent d'un volume un peu moindre.

Chapitre XXV. *Maladie d'Addison.* — Chapitre complètement remanié, avec discussion assez étendue des théories les plus récentes sur le rôle de

la sécrétion interne, opposées aux théories glandulaires pures ou nerveuses exclusives.

La figure 70, page 807, représente une coupe faite au niveau d'une plaque buccale, montée directement dans la glycérine, sans coloration. On y voit l'épiderme, dont la couche profonde est nettement pigmentée. Dans le tissu conjonctif de la partie superficielle du derme la plus rapprochée des papilles il existe de très nombreux chromoblastes chargés de pigment.

On peut, d'après cette figure, se rendre un compte assez exact de l'élaboration pigmentaire au niveau de la peau et des muqueuses.

Il faut admettre aussi que, si la maladie est parfois incomplète, réduite aux symptômes d'asthénie progressive avec vomissements et douleurs, sans mélanodermie, c'est que le degré seul de l'irritation est à considérer dans la production de la maladie bronzée (Lancereaux et Laveran). L'irritation prolongée du système nerveux conduit à la pigmentation; c'est, parmi les manifestations de la maladie d'Addison, le degré ultime de l'irritation du sympathique abdominal (Guay). Cette explication est assez en accord avec la clinique, montrant que la mélanodermie est presque toujours un symptôme de la période avancée de la maladie.

A propos du traitement, résumé des acquisitions récentes *sur l'opothérapie surrénale.*

D'après l'énumération de ces travaux et l'analyse des principaux articles ou mémoires, on voit quelle méthode a permis de poursuivre sans arrêt les transformations de la pathologie rénale depuis 1880 jusqu'à 1902, et de donner sur la plupart des questions importantes des solutions qui se trouvent reproduites dans la plupart des traités classiques.

A n'en pas douter, la partie la plus controversée dans la série des affections rénales était celle des néphrites. C'est aussi à leur étude qu'a été con-

sacré le plus grand effort. Nous pensons qu'aujourd'hui il n'existe plus de difficulté réelle dans l'interprétation des lésions.

Pour comprendre l'évolution d'une néphrite, il suffit, en effet, de connaître l'étiologie précise de l'affection rénale et la date probable de son début.

A ces conditions, il n'existe plus aucune difficulté à préjuger les lésions du rein. Elles sont telles qu'on les suppose et leur interprétation ne présente aucune obscurité.

Certes, la clinique et la pathologie expérimentale nous apporteront encore des notions indispensables à la simplification d'un pareil sujet, mais déjà nous pouvons dire dans quels sens les recherches doivent être entreprises pour obtenir ce résultat.

II

Travaux sur l'Inflammation, les Artérites et les Scléroses

1. — Étude sur l'Inflammation

(in *Arch. gén. de Méd.*, 75 pages, 1888).

A. — DE L'INFLAMMATION EN GÉNÉRAL

Au moment où fut publiée cette étude plusieurs idées dominaient la pathologie cellulaire : 1° celle de l'inflammation considérée en général (voir : *Physiologie pathologique de l'inflammation*, P. Chalvet, Th. agrég., 1869); 2° celle de l'inflammation parenchymateuse de Virchow; 3° celle du retour des éléments à l'état embryonnaire.

Ultérieurement, la théorie de Cohnheim, en voulant ramener toute l'inflammation aux seuls phénomènes vasculaires, introduisit un nouvel élément de discussion, sans apporter, malgré tout, la simplification désirée.

En veut-on des preuves? Cohnheim disait : « Les troubles de la cornée sont *toujours* précédés de l'hypérémie des vaisseaux conjonctivaux; » ailleurs : « Les vaisseaux, comme organes propres, ne peuvent devenir le siège d'inflammation *que lorsqu'ils sont munis de vasa vasorum*. Il ne peut y avoir d'artérite et de phlébite que dans des vaisseaux de tel calibre que leur paroi puisse contenir des *vasa vasorum*. Ceux qui ont des *vasa* peuvent être le siège de toute espèce d'inflammation. »

Il ajoutait que les lésions des cellules propres des tissus sont secondaires, accessoires; les phénomènes vasculaires toujours primitifs. Parmi ceux-ci aucun n'a l'importance de la diapédèse; elle résume en quelque sorte toute l'inflammation.

L'exagération de ces propositions est manifeste aujourd'hui; elle nous parut telle à l'époque et nous avons pensé qu'il était utile de s'élever contre leur exclusivisme.

Les conclusions de cette étude furent qu'il était presque impossible d'envisager l'inflammation en général, que la notion de l'inflammation parenchymateuse était insuffisante, qu'il faudrait abandonner la doctrine du retour des éléments à l'état embryonnaire et qu'enfin la diapédèse se présentait comme un phénomène habituel, mais non nécessaire, de l'inflammation dans les tissus vascularisés.

Et d'abord, rappelons que les expériences de Cornil et Ranvier sur le cartilage, celles de Recklinghausen sur la cornée sont et demeurent indiscutables, c'est-à-dire que l'évidement du cartilage est suivi de troubles nutritifs importants et que la cautérisation de la cornée avec le nitrate d'argent provoque, en dehors de toute intervention vasculaire, de très notables lésions des cellules fixes.

Il n'est d'ailleurs pas exact de dire que, dans les tissus vascularisés, les altérations des cellules propres soient sous la dépendance immédiate des troubles vasculaires. Ainsi, par exemple, quand on étudie les lésions de l'épiploon à *distance des vaisseaux*, après injection d'une solution argentine, on observe tour à tour le gonflement des cellules endothéliales, la saillie de ces cellules dans les mailles du grand épiploon, leur détachement de la paroi, leur chute, leur multiplication accompagnée de la prolifération des noyaux. Enfin, si l'inflammation a été plus violente, des filaments de fibrine apparaissent entre les épithéliums ou mélangés aux cellules lymphatiques.

Puis, avec la cessation de la cause irritante, tout rentre dans l'ordre; au moment de la période d'état, l'altération principale est celle des endothéliums, c'est-à-dire des cellules fondamentales de la séreuse.

L'expérience de Cohnheim, très complexe, il faut l'ajouter, puisque la séreuse reste exposée à l'air pendant plusieurs heures, ne peut en rien infirmer l'intérêt des recherchés entreprises sur les tissus privés de vaisseaux.

Cette expérience, ainsi que toutes les expériences similaires faites sur les

membranes transparentes, ne démontrent qu'une chose, c'est le trouble profond déterminé dans un tissu fortement vascularisé par une irritation violente et, comme conséquence de ce trouble, la lésion des vaisseaux et l'issue des globules blancs.

Si, au lieu de s'adresser aux faits expérimentaux, on envisage la série des inflammations observées chez l'homme, on voit que, dans le phlegmon diffus par exemple, les altérations des artérioles, des veinules et des capillaires sont aussi prononcées que dans les inflammations des séreuses, qu'il y a une issue considérable de globules blancs et la formation rapide de pus aux dépens des cellules exsudées. Mais, dans le phlegmon diffus, nous observons surtout une inflammation violente du tissu conjonctif portant sur tous ses éléments constituants.

En fin de compte, il n'y a de constant dans toute inflammation que les altérations des éléments propres des tissus ou des organes, indépendantes de la congestion, de la diapédèse, de la suppuration et de la karyokinèse, phénomènes variables.

Cependant, comme la plupart des organes renferment des vaisseaux, et qu'il est rare de trouver des substances irritantes qui, nocives pour les cellules fixes des tissus, soient indifférentes pour les vaisseaux, il en résulte que les modifications vasculaires, c'est-à-dire la dilatation congestive et la diapédèse, sont des éléments habituellement observés dans l'inflammation.

Quant aux lésions cellulaires, elles se résument en l'inflammation dite parenchymateuse ou gonflement parenchymateux de Virchow dont voici un aperçu :

Augmentation de volume des cellules, turgescence du protoplasma infiltré de sérosité (exsudat intra-cellulaire), changement dans l'ordination des grains protoplasmiques qui, au lieu d'être, par exemple, comme dans le rein, petits et serrés, deviennent hydropiques et perdent leur position en

série linéaire; aspect vésiculeux des noyaux, dans lesquels la substance chromatique est moins abondante.

Si les lésions s'accentuent : apparition dans le protoplasma cellulaire de granulations graisseuses finement émulsionnées ou de blocs irréguliers, translucides, qui correspondent à la nécrose de coagulation. Au degré le plus élevé, le noyau, après avoir présenté un double contour, se liquéfie, c'est à peine si on peut en retrouver les vestiges, puis la cellule elle-même se désagrège.

On peut ajouter à cette énumération que, dans les inflammations aigües, les cellules irritées présentent quelquefois des ébauches de prolifération; au lieu d'être physiologique et de se faire par le mécanisme de la karyokinèse, cette multiplication est essentiellement irrégulière et tumultueuse.

Dans les degrés les plus légers de l'irritation cellulaire, l'ordonnance intérieure est à peine troublée, et l'on peut observer la série des phénomènes karyokinétiques.

La succession non interrompue des lésions que nous venons d'énumérer est un peu trop schématique, car une cellule vouée à la nécrose ne passe pas nécessairement par tous ces degrés d'altérations. Quand un élément est menacé de mort, la nécrose peut s'y produire presque instantanément; il est des substances chimiques qui tuent la cellule sans lui laisser le temps de réagir.

Le principal est de savoir que cet ensemble d'altérations peut s'observer dans les cellules les plus différenciées, comme la *cellule hépatique*, la *cellule rénale*, la *cellule nerveuse*, mais que les éléments que nous considérons comme simples, parce que leur rôle physiologique est moins élevé, n'échappent pas à cette loi.

Aussi verrons-nous, dans les endothéliums vasculaires et les cellules lymphatiques situées en dedans ou en dehors des vaisseaux, les mêmes troubles nutritifs se succéder et la nécrose apparaître comme terme ultime du processus.

L'indépendance réactionnelle des cellules vis-à-vis des vaisseaux se juge mieux encore dans la série des inflammations que l'on a appelées *nodulaires*, par conséquent dans tous les produits tuberculeux, qu'il s'agisse d'une pneumonie acineuse circonscrite, d'une irritation tuberculeuse intra-vasculaire par inoculation, d'une granulation intratubulaire dans les glandes. Les pneumonies alvéolaires, consécutives à la présence de l'aspergillose chez le lapin, de la strongylose chez le chien, nous présentent des phénomènes analogues et dont l'étude est facile. On pourrait multiplier indéfiniment les exemples.

De toutes les définitions proposées jusqu'à ce jour pour caractériser l'inflammation en général, nous préférons de beaucoup celle qui a été donnée il y a bien longtemps déjà par Cornil et Ranvier : « Nous donnons, disaient-ils, le nom d'inflammation à la série des phénomènes observés dans les tissus ou dans les organes, *analogues* à ceux produits artificiellement sur les mêmes parties par un agent irritant physique ou chimique.

« La *différence d'action des agents* dont nous pouvons disposer dans l'expérimentation nous fait pressentir la diversité des modes d'inflammations que nous aurons à étudier dans la pathologie humaine. »

En quoi cette définition, proposée il y a plus de vingt ans, c'est-à-dire bien avant la découverte des maladies microbiennes, est-elle attaquable aujourd'hui? disions-nous dans cette étude (1888).

Elle est certainement beaucoup plus générale que celle de Cohnheim et plus exacte que celle de Virchow. Elle a même l'avantage de tenir compte de l'*élément causal*, et par conséquent de pouvoir s'adapter aux altérations des maladies les plus spécifiques. Elle indique dans sa généralité que, sur le même tissu, les causes morbides observées dans la pathologie humaine pourront susciter des phénomènes analogues à ceux que l'on obtient par un irritant physique ou chimique. Elle consacre le fait de l'*indépendance des tissus* en présence d'irritants divers, puisque des irritations de causes

variées peuvent amener des effets analogues. Enfin, elle peut s'appliquer aussi à l'ensemble des troubles fonctionnels dérivant des lésions anatomiques dont tous les tissus ou les organes sont le siège.

Cette définition n'est donc pas seulement anatomo-pathologique, elle s'adapte aussi bien à la physiologie pathologique, résumée dans la *Pathologie cellulaire* de Virchow, par les trois termes : irritation fonctionnelle, nutritive et formatrice.

On peut objecter certainement qu'entre les effets des inflammations expérimentales sous l'influence d'agents physiques, chimiques ou même microbiens, et les différentes lésions observées dans la pathologie humaine, il n'y a que des analogies et non pas similitude. Cela est incontestable, mais les analogies sont peut-être plus nombreuses qu'on ne serait tenté de le croire.

Quelle différence fondamentale y a-t-il, par exemple, entre les lésions des cellules rénales après l'action de doses faibles d'un toxique chez les animaux et les altérations des mêmes éléments chez l'homme pendant la période fébrile d'un grand nombre de maladies infectieuses?

Dans un autre ordre d'idées, serait-il possible, au seul examen histologique d'un groupe de cellules du foie ou du rein, de dire si la désintégration graisseuse est le fait d'un ictère grave ou de l'intoxication phosphorée?

Cela est improbable dans beaucoup de cas. Néanmoins, il existe aussi des différences, surtout lorsque, au lieu d'envisager les lésions intimes de la cellule hépatique et de la cellule rénale, on examine les lésions d'ensemble (fréquence plus ou moins grande des hémorrhagies, des infiltrations leucocytiques, etc).

De même, dans combien de circonstances la réaction de l'alvéole pulmonaire paraît identique, qu'il s'agisse de pneumonie simple, de broncho-pneumonie, ou d'inflammation alvéolaire périturberculeuse.

Inversement, l'injection de doses faibles de nitrate d'argent dans le péritoine provoque soit une inflammation simple suivie de réparation, soit

une réaction beaucoup plus vive avec suppuration, quelquefois une destruction partielle avec réparation incomplète et même une nécrose beaucoup plus étendue avec fibrose consécutive.

Ces quelques exemples suffiront à montrer qu'il ne faut pas chercher dans les inflammations organiques des caractères constamment spécifiques et tels qu'on en déduise immédiatement la cause qui leur a donné naissance.

Comment expliquer qu'à la variabilité des causes ne corresponde pas toujours la variabilité des lésions anatomiques?

Cela tient à ce que la vie cellulaire ne peut être indéfiniment modifiée. Chaque élément anatomique conserve en effet son individualité en présence des irritants. Si la vitalité des cellules est menacée, on verra se produire plus ou moins vite la série des lésions élémentaires rassemblées sous le vocable d'inflammation parenchymateuse et sensiblement les mêmes pour une cellule déterminée de l'organisme, mais différentes pour les cellules considérées d'un organe ou d'un autre.

Chaque élément anatomique a donc ses réactions propres; l'inflammation ne lui en donne pas de nouvelles, elle ne fait que les mettre en jeu suivant certaines lois.

En fait, les organes n'offrent pas de lésions destructives en nombre indéterminé; les lésions anatomiques fondamentales que chacun d'eux présente sont nécessairement peu nombreuses. Si l'inflammation, dans ses formes, dépend de la cause, elle est bien plus étroitement liée à la structure intime des éléments anatomiques sur lesquels elle porte et en relation étroite avec leurs aptitudes nutritives et fonctionnelles.

Nous admettons en physiologie que toute substance qui est mise en présence des cellules organiques doit servir à leur nutrition ou être emmagasinée pour leur fonction. La logique nous conduit à penser que toute substance qui, mise en rapport avec les éléments anatomiques, n'est

pas apte à être utilisée pour les échanges organiques, en vue de la nutrition ou du fonctionnement cellulaire, peut être le point de départ d'une excitation anormale et par conséquent d'un processus pathologique.

Cette réaction organique peut être dite inflammatoire sans qu'il y ait lieu de faire intervenir la circulation, puisque, en particulier, l'irritation peut être portée directement sur la peau, sur les muqueuses, dans les cavités naturelles et même dans les tissus et les organes par injection profonde.

Ranvier, discutant les théories en cours, disait : « Les conceptions ancienne de Themison, de Brown, de Broussais, de Virchow ne sont pas renversées par les expériences de Cohnheim et, aujourd'hui, on doit encore considérer l'inflammation comme une *exagération des phénomènes nutritifs et formatifs.* Comme cette exagération, l'inflammation a des degrés, et, entre l'irritation physiologique, qui est nécessaire à la vie, et l'irritation inflammatoire la plus élémentaire, il est impossible d'établir une limite. » (*Technique*, page 615, 1875.)

Donc, au point de vue le plus général, on pourrait dire que l'inflammation comprend l'ensemble des phénomènes dont les éléments anatomiques, les tissus ou les organes sont le siège, quand ils sont soumis à des excitants non naturels, c'est-à-dire à des substances qui ne sont ni assimilables ni utilisables, soit pour la nutrition, soit pour la fonction.

On peut faire à cette définition le reproche d'être beaucoup trop compréhensive. En fait, il faut le reconnaître, il n'existe que des inflammations spéciales et spécifiques, suivant que l'on envisage les réactions toxiques ou les réactions infecticuses.

Dans chacun de ces groupes, tout dépend de la dose injectée, de la virulence de la maladie, du contact plus ou moins prolongé de l'agent toxique avec l'organe sur lequel porte l'irritation, comme nous le rappelions plus haut, à propos des effets du nitrate d'argent sur le péritoine.

Il n'y a donc, en résumé, que des *actes inflammatoires d'une variété infinie*, puisque la même substance peut être, suivant les cas, excitante,

irritante ou destructive. Il y a utilité à connaître le déterminisme de chacun de ces actes inflammatoires, en revanche, la description de l'*inflammation en général* n'offre à l'histologiste qu'un assez médiocre intérêt.

En suivant attentivement le mode d'action et de pénétration des poisons chimiques et animés, on se rend mieux compte de la variabilité des réactions organiques et en particulier des lésions histologiques pour un même poison, d'une espèce animale à une autre, d'un individu d'une espèce à un autre de la même espèce, et, chez le même individu, suivant les circonstances.

B. — DES INFLAMMATIONS CHRONIQUES

On ne peut méconnaître que l'anatomie pathologique des scléroses n'emprunte aux modifications subies par le tissu conjonctif une physionomie très particulière.

Quel est le rôle du tissu conjonctif ou, plutôt, quelles sont les raisons de son développement? Les lésions que l'on constate à son niveau sont-elles des lésions propres ou des lésions d'emprunt?

Pour apprécier cette question comme il convient, on doit se rappeler tout d'abord que la plupart des processus inflammatoires laissent dans les tissus et les organes des reliquats plus ou moins visibles, comme la fièvre typhoïde et la dysentérie dans l'intestin, ou des cicatrices (les furoncles, anthrax, panaris, gommes), ou même des lésions plus circonscrites encore (pustules de variole, bulles de varicelle, boutons d'acné, etc.).

On peut aller jusqu'à dire que, dans les plaies cicatrisées par *première intention*, l'affrontement des parties n'est jamais complet; il reste une cicatrice linéaire, peu appréciable à l'extérieur, mais plus apparente au niveau du derme où existe un certain épaississement. Il semble donc que, dans les meilleures conditions, un tissu ne se restaure jamais complètement, toute cause qui le frappe laisse son empreinte, l'ordonnance des parties est définitivement troublée, jamais dans l'avenir, l'architecture intime n'en sera rétablie.

Dans un seul cas seulement, nous pouvons admettre qu'il n'y a pas eu changement véritable, c'est dans celui où l'ébranlement organique a été pour ainsi dire intra-cellulaire, mais tellement peu marqué, que la forme des cellules n'en a pas subi de contre-coup. Toutes les parties de la cellule et les cellules les unes à côté des autres conservent leurs rapports respectifs, il n'y a pas de trouble apparent dans la constitution de l'organe.

Mais chaque fois que l'agencement cellulaire est modifié par un trauma simple ou suppuratif, ou par un trouble organique qui s'accompagne de dilatation des vaisseaux, d'issue de globules blancs, d'exsudats liquides et fibrineux, de prolifération des cellules fixes, jamais on ne constate, dans un tissu ainsi troublé, le retour à l'ordre ancien : suivant l'intensité de l'ébranlement, la réparation est plus ou moins réalisée, mais jamais complète. Ici ou là, on constate le développement du tissu conjonctif.

Dans tous les faits où le tissu conjonctif s'hypertrophie, il arrive souvent que le tissu fondamental de l'organe s'atrophie. On a souvent été conduit à penser qu'il y a, entre les deux phénomènes, un rapport de cause à effet et à dire que, dans une glande par exemple, le tissu conjonctif s'hypertrophie parce que l'élément glandulaire s'atrophie ou que l'atrophie de la glande est soumise au développement du tissu conjonctif et à sa rétraction ultérieure.

Ces idées se trouvent renversées par cette constatation que l'hypertrophie du tissu conjonctif peut coïncider avec une hypertrophie glandulaire.

Quand on veut comprendre le mécanisme de l'hypertrophie conjonctive, il suffit d'analyser l'évolution des phénomènes qui caractérisent les inflammations nodulaires chroniques, dont la pathologie humaine ou comparée offre de nombreux exemples.

L'hypergénèse du tissu fibreux autour des tubercules anciens et des foyers actinomycosiques est aujourd'hui de notion courante. Or, il y a une

grande analogie entre ce qui se produit dans ces inflammations prolongées dues à la tuberculose et à l'actinomycose et les altérations que nous étudions dans d'autres organes sous le nom de *cirrhoses hypertrophiques*.

Quels sont les éléments qui prennent part à l'hypertrophie du tissu conjonctif? Suit une discussion sur le rôle respectif des cellules lymphatiques et des cellules fixes du tissu conjonctif. Le rôle de ces dernières est prépondérant. Toutes les cellules connectives néoformées proviennent des cellules préexistantes.

C'est-à-dire que, désormais, on ne doit plus accepter le retour des éléments à l'état de cellules embryonnaires, dites encore cellules rondes, assimilées à des cellules indifférentes.

On peut s'appliquer à suivre dans les organes les mutations et métamorphoses des cellules fondamentales; jamais on ne constatera cette soi-disant transformation. Un seul exemple : Dans le foie, on voit bien, par une série de modifications, la cellule hépatique diminuer de volume, s'atrophier de plus en plus, prendre la forme cubique, et, réduite à cet état, y persister dans les espaces portes élargis, sous forme de pseudo-canalicules biliaires; on la voit, au contraire, augmentée de volume, turgescente d'abord, puis plus petite, granuleuse, fragmentée, irrégulière, à peine reconnaissable mais nullement ronde, dans les foyers d'hépatite tuberculeuse ou paludéenne.

Elle apparaît aussi, cubique, irrégulièrement polyédrique, de dimensions variables, quelquefois énormément distendue par la graisse, tantôt très claire, tantôt extrêmement sombre, dans les différentes variétés d'adénomes et d'épithéliomas.

Cependant, jamais elle n'édifie de tissu conjonctif ou ne se transforme en cellule ronde.

Il en est ainsi pour tous les organes. Dans tout tissu *adulte*, arrivé au terme de son développement, les cellules sont tellement différenciées qu'elles ne peuvent se reproduire que dans leur type définitif. La différen-

ciation cellulaire est aussi marquée pour les cellules lympathiques que pour les cellules les plus élevées en organisation; il paraît aussi inadmissible de supposer qu'une cellule hépatique puisse devenir cellule lymphatique, que de supposer l'inverse.

Si, arrivés à leur terme de développement, les tissus ne conservaient pas leur autonomie; si, sous l'influence de n'importe quelle irritation, ils pouvaient se transformer en un tissu indifférent, duquel pourraient dériver plusieurs autres tissus, l'anatomie pathologique des scléroses serait certainement plus complexe qu'elle ne l'est en réalité. Or on reconnaîtra que l'analogie d'aspect des principales atrophies organiques plaide contre une semblable supposition.

Il est possible d'aborder maintenant l'étude des scléroses.

Analyse des lésions dans la plaque d'endartérite — se résumant à ces deux termes : hypertrophie et hyperplasie des cellules et des lames du tissu conjonctif, hypertrophie du tissu élastique. Comment passe-t-on de l'artérite chronique à l'athérome? — Siège du foyer athéromateux. — Lésions légères de l'adventice et des vasa-vasorum. — Lésions secondaires de la membrane moyenne. Discussion de la théorie de H. Martin

Dans l'artérite chronique, comme dans toutes les réactions artérielles, la membrane interne a le rôle prépondérant. — Maladies génératrices des artérites. — Analogies et différences. — Distribution de l'athérome.

Scléroses viscérales. — Ayant observé que la diminution de volume des organes, l'état granuleux de leur surface, la production exagérée du tissu conjonctif coïncident avec les lésions des artères d'un certain calibre, beaucoup d'auteurs en ont tiré cette conséquence, que la cirrhose dépendait des lésions vasculaires, celles-ci leur paraissant plus développées et chronologiquement plus anciennes.

D'où la nécessité d'étudier les effets immédiats ou lointains de

l'oblitération des artères dans le cerveau, la rate, le rein, le cœur, etc.

Dans l'évolution des scléroses, nous n'observons jamais de foyers de désintégration comme dans les *infarctus*. L'accumulation de cellules lymphatiques à la périphérie de ceux-ci, la surcharge graisseuse de ces mêmes cellules annonçant la résorption des parties mortifiées, la fréquence des extravasats sanguins sont autant de particularités qu'on ne rencontre pas dans la pathologie des scléroses.

Les cicatrices des infarctus, irrégulières, profondément fissurées, diffèrent en outre de l'aspect granuleux, assez régulier, des cirrhoses habituelles.

Si l'oblitération des vaisseaux ne peut expliquer les scléroses, le simple rétrécissement des vaisseaux ne saurait davantage les produire.

Discussion de cette opinion à propos des néphrites chroniques.

« Dans le développement des scléroses rénales, le degré de rétrécissement et d'endurcissement des artères d'un certain calibre est très variable, la sclérose existe alors que ces artères sont parfois peu altérées, les lésions sont souvent plus marquées au niveau des artères de petit calibre, des glomérules, des capillaires intertubulaires et du tissu conjonctif interstitiel. »

Variétés des cirrhoses. — Atrophie. — Hypertrophie.

A propos de l'atrophie : « Mais la glande ne s'atrophie pas, comme on l'a dit, parce que les anneaux cirrhotiques qui entourent les lobules ont une tendance continuelle à se rétracter et à enserrer les travées hépatiques, elle s'atrophie parce que l'élément glandulaire est le siège de troubles nutritifs qui aboutissent à sa destruction complète. Si la compression expliquait l'atrophie, on verrait souvent des atrophies lobulaires en bloc, car on comprendrait difficilement qu'une compression circulaire pût agir sur les cellules de la périphérie et exclusivement sur elles, en respectant les rangées centrales. D'autre part, les modifications nutritives des cellules dans les cirrhoses sont identiques au niveau des travées fibreuses rectilignes, incapables, par leur disposition même, de déterminer une compression. »

— Cirrhoses consécutives aux rétentions. Oblitération des canaux excréteurs dans le rein, le foie, le pancréas, les sous-maxillaires, la parotide.

— Cirrhoses hypertrophiques.

En s'appuyant sur la nomenclature adoptée pour les affections du foie, on devrait logiquement appeler certaines néphrites subaigües, cirrhoses hypertrophiques du rein, car cet organe est souvent augmenté de volume, dur, et sillonné par de nombreux tractus conjonctifs, autour des vaisseaux, des tubes ainsi que dans tout l'appareil glomérulaire.

L'hypertrophie de la prostate représente une inflammation chronique d'un ordre plus complexe encore, puisque l'on constate à la fois l'hypertrophie des muscles, du tissu conjonctif et de la glande.

Rôle du tissu élastique (page 70). — Une lésion très importante qui accompagne l'hypertrophie du tissu conjonctif dans toutes les scléroses, c'est l'augmentation considérable du système élastique. C'est là un phénomène commun à toutes les scléroses, qu'elles soient atrophiques ou hypertrophiques. D'une façon plus générale, toutes les inflammations chroniques présentent, suivant l'importance du tissu élastique dans les organes, un développement parfois excessif de cet élément.



On le trouvera développé, non seulement dans les cirrhoses atrophiques et hypertrophiques du foie, dans les inflammations chroniques des organes où le tissu élastique est abondant (membrane interne des artères, endocarde, myocarde), mais surtout dans le tissu conjonctif péricanaliculaire de la mamelle, le tissu fibro-élastique périveineux des parois utérines.

Une végétation véritablement luxuriante de ce tissu s'observe dans les inflammations chroniques du derme, au cours des maladies infectieuses et pendant l'évolution des tumeurs intradermiques.

Le développement du tissu conjonctif et du tissu élastique se fait pour

ainsi dire du même pas. Aussi, l'hypertrophie du tissu élastique, beaucoup plus facile à apprécier que l'autre, peut servir à juger du degré de développement du tissu conjonctif, dans le processus général des scléroses.

— Critique des expressions *sclérose artérielle*, *sclérose veineuse*, *sclérose périartérielle* et *périveineuse*.

— Scléroses isolées — scléroses associées.

Que deviennent les scléroses? — Au terme ultime des lésions organiques, c'est le tissu conjonctif qui persiste en dernier lieu, très modifié sans doute, mais encore reconnaissable. Au microscope, on voit qu'il est devenu très dense, les travées fibreuses qui le constituent augmentent notablement d'épaisseur, les cellules fixes deviennent de plus en plus rares, la substance intercellulaire compacte, réfringente, vitreuse, se colore mal par les réactifs et se trouve prête à se laisser envahir par la calcification.

2. — Les artérites. Leur rôle en pathologie.

(1 volume, coll. Léauté, 174 pages, 1896.)

On a quelque tendance depuis plusieurs années à donner trop de valeur aux artérites.

Les grands processus morbides, *inflammations*, *dégénérescences* et *nécrobioses cellulaires*, *caséifications*, *scléroses*, ont été considérés tour à tour comme tributaires d'altérations portant sur les vaisseaux. Cependant, il est désormais impossible de soutenir, comme l'ont fait certains histologistes, que la caséification dans le tubercule est la conséquence d'une sténose incomplète ou d'une obstruction totale d'un tronc artériel.

Bien loin de là, les transformations *vitreuse* et *caséeuse* sont le résultat d'imprégnations cellulaires directes ou médiates par les bacilles ou leurs toxines. C'est dans ce sens que nous avons interprété le rôle des bactéries dans la production des granulomes, des nodules inflammatoires

avec désintégration centrale (voir : *Étude sur l'Inflammation*, 1888).

Les lésions artérielles pourraient être *a priori* invoquées à titre des causes déterminantes des tubercules miliaires ou des gommes de petite dimension. Mais le contrôle histologique établit qu'en pareil cas les artériolites sont inconstantes, qu'elles font souvent défaut même dans les dégénérescences vitreuses et les caséifications en bloc, dans la pneumonie tuberculeuse pseudo-lobaire en particulier.

L'influence des altérations vasculaires paraissant problématique, en ce qui concerne les dégénérescences cellulaires dont il vient d'être question, on semble viser exclusivement les *scléroses*, qui sont rangées au nombre des manifestations les plus habituelles et les plus typiques du complexus morbide consacré par l'expression d'artério-sclérose généralisée.

Nous avons pour objet d'exposer les arguments anatomiques et cliniques, qui nous déterminent à écarter cette théorie, malgré la vogue dont elle jouit encore.

Dans ce premier volume il ne sera question que des *artérites* et de leurs conséquences immédiates.

Chapitre I. *Distribution et Topographie des lésions artérielles.*

Aucune règle, suivant nous, ne préside à cette répartition, et le relevé de très nombreuses observations nous confirme dans cette idée que la topographie des lésions, dans chaque fait, est surtout remarquable par son irrégularité. Ce résultat est en contradiction flagrante avec la théorie défendue par certains auteurs, pour lesquels l'artérite chronique et l'athérome constituent une dystrophie progressive débutant dans l'enfance pour se parachever dans l'extrême vieillesse, occupant au début l'aorte à son origine, pour gagner de proche en proche les artères de moindre calibre, jusqu'à leurs dernières ramifications.

La variabilité de répartition des lésions artérielles est d'ailleurs attestée dans les plus anciens ouvrages de Morgagni, de Bichat, de Cruveilhier et de Stokes.

.... En réalité, il n'y a pas de segment d'artère qui ne puisse être le siège de lésions légères ou importantes à l'exclusion de tous les autres.

.... Actuellement, il est impossible de trouver la loi qui préside à cette répartition si différente des altérations suivant les cas, car, s'il est vrai que toutes les localisations sont possibles, il est également démontré que toutes les associations se rencontrent.

On trouvera, par exemple, l'aorte à son origine et les artères cérébrales indurées; dans un autre cas, les artères de la base du cerveau en même temps que les artères périphériques, l'aorte et les gros troncs restant indemnes. Les artères cérébrales ne sont parfois atteintes que dans leur trajet à travers les corps opto-striés, les sylviennes et le tronc basilaire ne présentant aucune lésion. Enfin, l'aorte peut-être recouverte de plaques confluentes depuis son origine jusqu'à sa terminaison, sans que les orifices du cœur soient déformés, sans qu'il y ait le moindre vestige de lésions dans les artères périphériques.

.... Ce que nous venons de dire relativement à la distribution des lésions est de tout point applicable au *degré* qu'elles présentent.

— Siège des oblitérations et des ectasies. — Énumération des lésions viscérales, habituellement subordonnées aux lésions des vaisseaux.

Chapitre II. *Aspect des lésions.*

Discrètes ou confluentes, les lésions observées à la surface interne des artères peuvent se rapporter à trois types principaux.

Les plaques sont en effet, soit molles et *gris rosé*, par suite d'une légère imbibition de leur substance par la matière colorante du sang, soit *jaunâtres*, quand elles ont subi une désintégration partielle. Dans ces deux cas, elles sont presque toujours souples, mais elles peuvent s'incruster de sels calcaires, et *l'induration* qui en résulte constitue pour ces plaques la troisième variété. Les sels, emprisonnés dans la profondeur des plaques, se concrètent en petites écailles, sensibles au toucher, qui viennent faire saillie à la

surface du vaisseau, lorsque l'usure des parties superficielles de la pustule athéromateuse laisse à nu les parties profondes.

— Description des lésions confluentes, des fissures et anfractuosités, dans les aortes dites pavées.

— Siège des perforations, changement de calibre des artères, allongement et dilatation.

Condition d'apparition des poussées d'aortite, mécanisme de formation des anévrysmes. Ce qu'il importe avant tout de déterminer, dans les cas où l'incrustation calcaire est très étendue, c'est le degré d'altération des tuniques sous-jacentes. Si la tunique moyenne est détruite en partie et n'offre plus qu'une faible résistance, quel que soit d'ailleurs le degré d'incrustation de la membrane interne, la dilatation pourra s'effectuer, etc.

Les notions qui précèdent montrent que, *sur un même segment d'artère*, les lésions les plus variables peuvent être juxtaposées et que les termes *athéromasie* et *anévrysme* ne sont pas contradictoires.

— Les lésions de l'endartère sont indépendantes de celles de l'adventice.

A l'examen d'une artère athéromateuse, sectionnée suivant sa longueur, on sera frappé de la disposition suivante : tandis que la membrane interne, rugueuse, offre une très grande résistance au doigt, la tunique externe a fréquemment conservé son épaisseur et sa souplesse. Au moyen d'une pince on peut la faire glisser sur les tuniques sous-jacentes.

Il y a plus, on peut choisir une aorte *presque totalement calcifiée*, *isoler la membrane externe en la décortiquant sur toute sa hauteur*, sans entraîner dans cette opération les deux tuniques internes.

Nous avons pu maintes fois répéter cette expérience sans rencontrer le moindre obstacle. L'adventice ainsi isolée reste souple et ne présente que des lésions insignifiantes.

Cette constatation est en désaccord avec l'opinion courante, qui place dans la tunique externe le point de départ des modifications de tout ordre que l'on constate au niveau de l'endartère; elle donne la preuve

de l'indépendance absolue de la tunique externe dans les artérites. — La périartérite, très rare d'ailleurs, ne joue qu'un rôle insignifiant dans la production des anévrysmes.

Quand, sur un vaisseau, on voit à peu de distance des épaississements de l'endartère avec début de sténose, et des régions amincies avec commencement de dilatation, on ne doit pas conclure à un double processus d'endartérite et de périartérite. Dans le second cas, la dilatation est consécutive au défaut de résistance des parois, dont la destruction de la tunique moyenne (musculaire ou musculo-élastique) explique suffisamment la genèse.

Chapitre. III. *Caractères microscopiques des lésions.*

On doit commencer par l'étude microscopique des altérations encore peu développées. L'examen portera, par exemple, sur une de ces plaques isolées, faisant une saillie très légère à la surface du vaisseau, qui dans ses premières phases est transparente, gris rosé et de consistance molle. Les coupes seront ainsi orientées, qu'elles comprendront tout à la fois la région hypertrophiée et de chaque côté une petite zone de l'artère normale.

Étude de la plaque molle. — Éléments qui la constituent. — Comment l'inflammation peut gagner les parties profondes et rompre la membrane élastique interne en pénétrant dans la musculeuse.

Mais, en somme, dans la plupart des cas, les plaques translucides, rosées, dites gélatineuses, correspondent à des inflammations localisées à la tunique interne de l'aorte.

Ces plaques, plus ou moins saillantes, sont presque entièrement constituées par l'hyperplasie des cellules fixes de l'endartère, les autres parties du vaisseau ne prenant aucune part au processus morbide.

Au niveau de l'aorte, une pareille altération peut ne provoquer aucun trouble; quand elle se poursuit sur des vaisseaux d'un faible calibre, elle peut en déterminer très rapidement l'obstruction ou du moins les rétrécir assez vite pour que la thrombose soit à redouter.

— Étude des plaques jaunâtres. — Dégénérescence des cellules et même du tissu conjonctif, dans la partie profonde des plaques. — Formation du foyer athéromateux. — Incrustation calcaire.

— Transformation fibreuse et calcification, sans foyers athéromateux.

— Extension des phénomènes inflammatoires à la tunique externe, au travers de la membrane moyenne dissociée et détruite.

Ce qui permet toutefois d'affirmer que, dans l'artérite, c'est la membrane interne qui joue le rôle le plus important, c'est que les altérations de la tunique moyenne et de l'adventice sont inconstantes, et que, depuis la plaque gélatineuse jusqu'à la dégénérescence athéromateuse et calcaire, toutes les phases de transformation peuvent se succéder sans que la périphérie du vaisseau soit atteinte.

— Étude des artérites sur les artères de moyen calibre.

Étude de l'artérite syphilitique : forme thrombosique et oblitérante, — forme destructive, ulcéreuse, térébrante.

Suivent deux observations qui, bien que terminées d'une façon différente, l'une par hémorragie, l'autre par thrombose, présentent néanmoins des altérations très voisines.

Dans le premier cas, en effet, la rupture s'est produite spontanément, mais, le terrain était en même temps préparé pour la thrombose, car il y avait au niveau de l'endartère des épaississements considérables. Dans le second, la thrombose s'est rapidement complétée, mais, marchant du même pas, un processus inflammatoire à tendance destructive se produisait en différentes régions, la membrane élastique interne était perforée en plusieurs endroits, la tuniquo moyenne envahie.

— Guérison possible de pareilles lésions, terminaison par induration artériolle.

— Étude de l'artérite tuberculeuse. Elle est segmentaire sur les gros troncs, elle est endartéritique sur les fines artérioles des méninges et du cerveau.

La tuberculose peut-elle produire sur les vaisseaux des lésions banales sans tubercules ni cellules géantes?

— Indication de l'artérite lépreuse.

— Étude des artérites observées au voisinage de lésions diverses. Oblitération par endartérite des artérioles du derme au voisinage d'un cancroïde (peau et langue), dans toutes les inflammations subaigües ou chroniques de l'estomac (ulcères), de l'intestin (dysentérie chronique), de l'utérus, de l'ovaire, des trompes, etc.

Dans toutes ces circonstances, on ne peut refuser à l'endartère la plus grande part dans la série des actes dont le résultat aboutit au rétrécissement partiel ou à l'oblitération complète des vaisseaux. Les phénomènes pathologiques sont d'une interprétation d'autant plus facile que, sur les artérioles dont il est question, la couche musculaire est toujours très apparente.

Les recherches les plus minutieuses ne font percevoir aucune modification importante du côté de la tunique musculaire ou de l'adventice; *tout le travail pathologique semble s'épuiser sur la membrane interne*, dont les lésions se montrent absolument indépendantes de celles des autres parties constituantes du vaisseau.

Chapitre IV. *Pathogénie*.

Autrefois toutes les théories visaient exclusivement les altérations des gros vaisseaux, surtout celles de l'aorte.

Trois théories principales ont été proposées pour expliquer l'évolution de la plaque jaune.

Dans la première, on suppose qu'il y a tout d'abord *dégénérescence graisseuse des couches superficielles de l'endartère*, et réaction consécutive des membranes sous-jacentes contre le tissu nécrosé. Dans la seconde, la *néoformation conjonctive serait primitive*, et la dégénérescence graisseuse secondaire. Dans la troisième, l'apparition de la plaque endartéritique serait

précédée par l'*obstruction des artérioles qui rampent dans l'adventice*, chaque plaque en voie de désintégration correspondant à un tronc artériel dont l'oblitération se poursuit.

— Réfutation de la première théorie ainsi que de la troisième.

A propos de la troisième, due à H. Martin, et acceptée par Rindfleisch : « Nos recherches aboutissent à nier l'existence de cette relation supposée entre la lésion des vaisseaux nourriciers de l'adventice et l'état de l'endartère sur toute l'étendue de l'aorte. »

Si l'oblitération des artérioles de l'adventice ou même leur simple rétrécissement n'est pas la règle, si même elle n'est pas constante, que devient la théorie basée sur cette altération? A plus forte raison doit-elle être abandonnée à propos des lésions des artères de faible calibre, dont les *parois ne contiennent plus de vasa vasorum*, et qui, si elles présentent, moins souvent que les gros troncs, des plaques athéromateuses, avec foyers de désintégration centrale, offrent cependant des plaques d'endartérite pouvant aboutir à la calcification et à l'obstruction complète.

Quel serait d'ailleurs, dans l'hypothèse de H. Martin, le mécanisme de l'endartérite végétante dans les artérioles de l'adventice dont les parois ne contiennent plus de vasa vasorum.

Examen de la troisième théorie qui peut se formuler ainsi :

Toutes les lésions constatées sur la membrane interne des artères sont des lésions nées sur place, dont on peut rapporter les différentes phases à un processus local.

— Comment se forme la plaque d'endartérite, avec foyer athéromateux profond.

— Transformation fibro-graisseuse et calcaire des plaques d'endartérite, sans foyer athéromateux.

— Qu'est-ce donc en résumé que le tissu conjonctif de l'endartère malade et en quoi diffère-t-il du tissu conjonctif normal? Agencement imparfait des faisceaux, cellules peu nombreuses, défaut de colorabilité

par les réactifs, aspect hyalin et réfringent du tissu conjonctif, etc.

« Sous cette forme, le tissu fibreux peut être considéré comme un tissu dont la nutrition est ralentie, languissante, sinon comme un tissu inerte. Des modifications semblables s'observent dans toutes les inflammations chroniques, où le tissu fibreux exubérant se trouve placé dans des conditions telles que sa nutrition est compromise.

« Que l'on compare à cet effet les indurations fibreuses de la dure-mère, de l'arachnoïde cérébrale et spinale, du péricarde, des plèvres, de la vaginale testitulaire, de toutes les séreuses en un mot, qui présentent, au point de vue de leur structure intime, tant d'analogies avec l'endartère, etc. »

Rôle de la syphilis. — S'appuyant sur des observations nombreuses, on peut, dès aujourd'hui, répondre que, si les lésions syphilitiques des artères diffèrent des lésions habituelles de l'artérite par certains détails, et en particulier par l'intensité du processus destructeur au début, elles s'en rapprochent dans leurs résultats éloignés.

Étude comparée des lésions de l'aorte et de l'endocardite chronique. — La règle qui s'impose désormais c'est de rechercher avec méthode et pour ainsi dire systématiquement la moindre trace laissée par les infections sur les artères de tout calibre. Et cela, dans le seul but de montrer que les plaques d'endartérite peuvent reconnaître comme origine une infection ou une intoxication très ancienne, et que, par conséquent, les gangrènes des membres, le ramollissement cérébral, et toutes les complications lointaines des artérites chroniques ne sont pas la conséquence d'une *altération spécifique* et *chronique d'emblée*, *artérite chronique*, ou *athérome*, mais de déterminations artérielles dont l'étiologie est variable et la localisation assez irrégulière. Nous verrons en effet, plus loin, qu'aucune de ces artérites n'a d'influence sur le développement des scléroses viscérales.

Chapitre V. *Étiologie des artérites.*

Le *rhumatisme articulaire aigu*, que l'on rencontre si fréquemment à l'origine des cardiopathies, est-il sans action sur l'aorte et les vaisseaux? Son influence est affirmée par Guéneau de Mussy (1872-1874), Legroux (1884), Hanot (1894), et appuyée sur des observations très probantes.

L'action de la *fièvre typhoïde* n'est pas douteuse. Les nombreuses observations de Larroque et Taupin, Blondeau, Bourgeois d'Étampes, Gigon d'Angoulème, Patry de Sainte-Maure, Hayem, Valette, Mercier, Potain, Lereboullet, Burlureaux, Guyot, Vulpian, Barié, etc., l'établissent.

L'*artérite typhique*, qui porte, ainsi qu'on le sait, principalement sur les membres inférieurs, est tantôt thrombosique et oblitérante, tantôt incomplète et simplement pariétale.

Chez les malades morts dans le cours d'une fièvre typhoïde, les altérations des vaisseaux doivent être soigneusement recherchées, aussi bien sur les artères des membres inférieurs que sur l'aorte et les artères de la base du crâne.

Influence de la *grippe* (Leyden et Guttmann), de la *scarlatine*, de la *variole* (53 fois sur 389 autopsies; Brouardel).

Action plus discutable, bien que probable, des infections purulentes de divers ordres : *septicémie* et aortite ulcéreuse (Turner), *érysipèle* (Ponfick), fièvre *puerpérale* (Simpson), *pneumonie* (Benedikt et Rendu), *typhus exanthématique* (Estländer).

Les *infections purulentes* et les *pyo-septicémies* interviennent beaucoup plus fréquemment, à titre de maladies secondaires venant se greffer sur des lésions déjà anciennes de l'endocarde et de l'aorte, c'est-à-dire que ces affections pyémiques trouvent des conditions favorables de développement au niveau des anfractuosités que présentent les vaisseaux athéromateux.

Dans les infections et les intoxications à *marche chronique* il faut citer d'abord :

Les *artérites syphilitiques*, bien établies depuis le travail de Heubner et le mémoire de Lancereaux.

La syphilis peut, à elle seule, provoquer des artérites de toutes les variétés pour ainsi dire, depuis la plaque isolée jusqu'à l'anévrysme, en passant par des formes beaucoup plus rapides et plus envahissantes.

Énumération d'observations très nombreuses, démontrant l'action de la syphilis sur les artères de moyen calibre aussi bien que sur les gros troncs.

Influence du *paludisme* de la *tuberculose*? du *farcin*?

Saturnisme, déjà indiqué par Tanquerel des Planches, confirmé par Lancereaux; *goutte*.

Alcoolisme, *vieillesse* : action douteuse déjà discutée dans plusieurs mémoires antérieurs.

Artérites expérimentales : Gilbert et Lion, Crocq de Bruxelles. Nécessité du traumatisme précédant l'infection.

En somme, par toutes les considérations précédentes, il nous paraît que l'étiologie des artérites est aussi riche aujourd'hui que celle des lésions orificielles du cœur. En présence de cette longue énumération de causes, dont les unes ont une action certaine et les autres une influence plus ou moins déterminée, il convient cependant de ne pas tomber dans l'excès. Il est à prévoir que l'on devra faire dans la liste certaines éliminations et préciser plus rigoureusement l'influence des maladies simples ou associées dans le développement des artérites. Le rôle le plus important semble appartenir aux infections et aux intoxications.

Chapitre VI. *Troubles consécutifs aux lésions artérielles.*

A moins qu'il ne s'agisse de l'aorte, dont les lésions ont parfois un retentissement des plus fâcheux sur le fonctionnement du cœur, on peut dire que les altérations des vaisseaux de moindre calibre ne donnent lieu à l'apparition de phénomènes cliniques appréciables que lorsqu'il y a *obstruction* ou *rupture*.

C'est donc bien plus le *degré* de la lésion, qui doit préoccuper le médecin, que sa dissémination sur l'ensemble du système artériel.

Autrement dit, on peut trouver des plaques d'endartérite réparties sur l'aorte et les principaux troncs, sans que le porteur de ces lésions en ait autrement souffert. Le développement d'une *lésion intense quoique isolée*, a une tout autre valeur. Car, si des accidents ne se sont pas produits jusqu'alors, le malade est continuellement sous la menace d'une rupture ou d'une oblitération qui, suivant l'organe atteint, présente une gravité très différente.

— Observations rares d'oblitération de l'aorte vers son origine (Stokes, Graves, Jaurand), ou plus bas au niveau de la bifurcation, quelquefois calcification isolée de l'aorte abdominale.

Les lésions qui préparent la thrombose peuvent exister pendant longtemps sans que celle-ci se produise. Il faut donc des conditions particulières pour que l'oblitération s'effectue.

La thrombose, que nous avons supposée complète et définitive, peut être incomplète et temporaire. Cliniquement, ces faits se traduisent du côté du cerveau par des *hémiplégies variables*, dont la guérison se fait spontanément et en peu de jours.

En pathologie générale, la *gangrène sèche des membres*, *l'infarctus de la rate*, *l'infarctus du rein*, le *ramollissement cérébral*, la *myomalacie du cœur* sont des termes qui ont la même signification.

— Étude résumée de chacune de ces lésions, montrant leurs analogies et leurs différences suivant les organes.

— Constitution de la poche anévrysmale.

Les conditions qui préparent le développement des anévrysmes sur les artères de faible calibre sont-elles différentes de celles qui viennent d'être relevées à propos des anévrysmes observés sur les gros vaisseaux? Cette idée a été soutenue par plusieurs auteurs qui supposent que la pathogénie

du ramollissement cérébral est entièrement distincte de celle qui préside au développement des hémorragies. On pourrait, d'après cela, distinguer assez aisément le processus de la *périartérite* de celui de l'*endartérite*.

Or, l'anévrysme du cerveau, de faible calibre, l'anévrysme miliaire en particulier, est formé par les trois tuniques artérielles réunies. La paroi de ces vaisseaux est tellement mince, la couche musculaire si peu importante, que la moindre inflammation envahit l'artériole dans toute son étendue et que les modifications qu'elle présente entraînent souvent la formation d'une ectasie.

Les poches sont formées par un tissu fibroïde qui ne diffère en rien du tissu qui entre dans la composition des anévrysmes examinés sur les gros vaisseaux. En général, elles forment, sur les côtés de l'artère, une légère saillie, à l'intérieur de laquelle la fibrine se dépose en lamelles stratifiées très fines. De sorte qu'en réalité, si l'on en excepte l'épaisseur de la paroi, il n'y a aucune différence de structure entre ces dilatations et celles des gros vaisseaux, d'où l'on peut conclure que le mécanisme qui préside à leur formation est le même.

Nous disions qu'il n'existe aucune trace de périartérite et que l'irritation à son début se localise sur l'endartère.

Pour les gros vaisseaux, la preuve en est facile à donner, parce qu'il est possible, grâce à l'épaisseur de la membrane moyenne, de distinguer ce qui appartient aux deux tuniques externe et interne, le tissu élastique et le tissu musculaire constituant une ligne de démarcation très nette. Mais, pour les artérioles intra-cérébrales, il n'existe aucun obstacle à la propagation de l'inflammation de l'axe du vaisseau vers la périphérie, l'artérite est totale d'emblée.

D'ailleurs, en suivant avec soin les artères de la base, on remarque qu'elles présentent, de place en place, les taches jaunes de l'endartérite ancienne avec athérome secondaire et, sur le même vaisseau, à des distances très rapprochées, des plaques simples, un peu épaissies, d'endartérite

fibreuse, avec rétrécissement partiel, et des parties amincies, avec dilatations anévrysmales en préparation.

L'endartérite, avec ses végétations, l'anévrysme, avec l'amincissement des parois du vaisseau, représentent en résumé des lésions très différentes d'aspect, mais dont l'étiologie peut être la même. C'est une question de degré et de réaction locale. Pareilles différences s'observent dans l'évolution des endocardites, tantôt végétantes et plastiques, tantôt ulcéreuses et perforantes.

Les considérations précédentes, touchant la non-intervention de la périartérite dans le développement des anévrysmes, s'appliquent à tous les points du système vasculaire, y compris le cœur. La paroi cardiaque est comparable, en effet, à celle d'une artère à type musculaire, dont la membrane moyenne est très épaisse, l'endartère étant représentée par l'endocarde et l'adventice par le feuillet viscéral du péricarde. Pour qu'un anévrysme se produise, il faut que la portion résistante de la paroi soit complètement détruite. C'est ce qui en explique la rareté. La poche anévrysmale est alors formée par une membrane fibreuse beaucoup plus mince que la paroi du cœur qu'elle remplace définitivement, les fibres qui la composent sont tassées et, parfois, l'élément musculaire a complètement disparu.

Les stratifications des caillots à la partie interne de la poche sont la conséquence de processus endocarditiques, le péricarde n'entre en action que si l'irritation le gagne, d'où les adhérences qu'il présente quelquefois avec le feuillet pariétal.

Il est d'ailleurs exceptionnel que le myocarde soit détruit dans toute son épaisseur par une irritation d'origine endocardique, sauf en des points très limités.

Pour que la paroi cardiaque cède sur une assez grande étendue, il est nécessaire que le muscle ait été préalablement détruit par le mécanisme

habituel des infarctus : oblitération d'un rameau important d'une artère coronaire, avec myomalacie consécutive.

La périartérite, n'apparaît donc jamais, pour ainsi dire, dans l'histoire des artérites, toutes les lésions pouvant se développer sans qu'elle intervienne à aucun moment. Quant aux artères cérébrales, puisqu'il est démontré qu'elles sont indifféremment le siège de lésions athéromateuses et de dilatations anévrysmales, il en résulte que les malades porteurs de ces lésions sont constamment menacés, soit d'une effraction suivie d'hémorragie, soit d'une oblitération avec ramollissement.

Les artérites qui n'aboutissent ni à l'oblitération ni à la rupture ont-elles un rôle à remplir? Prennent-elles une part quelconque aux inflammations aigües ou aux inflammations chroniques? C'est ce qu'il nous reste à examiner.

3. — Artérites et Scléroses.

(1 vol., collect. Léauté, 166 pages, 1897.)

Nous avons dit, dans le premier volume, comment se distribuaient et se répartissaient les lésions dans l'épaisseur des artères, quel en était le mécanisme probable et l'étiologie démontrée, puis, en terminant, nous avons envisagé les conséquences éloignées ou prochaines du rétrécissement et de l'oblitération de ces vaisseaux.

Après avoir montré ce que produisent les artérites, il nous faut maintenant préciser les limites de leur action, eu revisant les nombreux processus morbides qui leur ont été inexactement attribués. Aussi, la première partie de cette étude étant surtout descriptive, la seconde sera toute de discussion.

La conclusion à laquelle nous étions arrivé, c'est que toute altération prononcée d'une artère pouvait aboutir soit à l'oblitération du vaisseau,

soit à sa rupture. A l'oblitération, qui seule nous intéresse actuellement, succède la nécrose partielle des tissus, gangrène sèche des membres, eschares de l'intestin, infarctus du rein, de la rate, du poumon, du cœur, avec ou sans effraction consécutive de ses parois, ramollissement limité du cerveau, du bulbe, de la moelle.

Si l'oblitération, au lieu d'être totale, est incomplète, non seulement la gangrène n'apparaît pas, mais aucune altération ne se produit. Tout au plus, dans les circonstances où le sang passe en très petites quantités, l'organe mal irrigué traduit-il son état de souffrance par des troubles fonctionnels plus ou moins accusés : hémiplégie fugace, claudication intermittente, fourmillements des extrémités. Ces symptômes sont transitoires, des désordres graves n'apparaissent et les lésions ne deviennent irrémédiables que si l'oblitération devient définitive.

Cette doctrine était celle de Cruveilhier. Elle lui parut établie par l'étude attentive de la gangrène des membres, improprement nommée *gangrène sénile* ou *gangrène spontanée* et que l'on devait appeler, selon lui, gangrène par oblitération artérielle, car, disait-il, « l'artérite, de même que l'ossification des artères, ne produit la gangrène que lorsqu'elle intercepte complètement le cours du sang artériel ».

Plus loin, commentant certaines expériences qu'il avait répétées pour étudier le mécanisme de la gangrène, il ajoute : « que l'établissement de la gangrène suppose une oblitération aussi complète que possible des vaisseaux artériels, que, pour peu que quelques gouttes de sang artériel arrivent de loin en loin dans un membre, la nutrition de ce membre pourra en souffrir, mais enfin la vie pourra s'y maintenir. » (I. Cruveilhier, *Anatomie pathologique du corps humain*, t. II, 27e livraison.)

Répétons que l'oblitération doit être non seulement complète, mais permanente, puisque, l'obstacle levé, la fonction peut se rétablir, comme on l'observe dans certains faits d'hémiplégie variable et d'impotence fonctionnelle par artérites aigües ou chroniques.

Chapitre I. *Existe-t-il une relation entre les artérites et les inflammations aigües?*

Pour les anciens auteurs, nous l'avons vu (*Étude sur l'Inflammation*), il n'existe pas d'inflammation sans *chaleur*, sans *tuméfaction*, sans *rougeur*, sans les sensations douloureuses qu'elle provoque.

Les types inflammatoires qui correspondent le mieux à la définition des anciens sont, du côté de la peau, le *panaris*, l'*anthrax*, l'*érysipèle*, le *phlegmon*.

En quelques jours on voit se succéder la rougeur, la chaleur, la tuméfaction des tissus et les phénomènes douloureux, jusqu'au moment où tous ces signes disparaissent pour faire place aux collections purulentes, à la gangrène ou à la résolution simple.

Quelle part revient aux vaisseaux dans cet ensemble? Un des éléments sans doute, l'hypérémie, encore est-elle passagère. Bientôt la chaleur et la douleur s'atténuent, la tuméfaction seule persiste.

Quant à la collection purulente, que l'on observe quelquefois, elle résulte non seulement de l'agglomération des lymphocytes issus des vaisseaux par diapédèse, mais aussi de la multiplication sur place de ces cellules. La gangrène, quand elle se produit, ne résulte pas d'une oblitération vasculaire, mais de la nécrose consécutive à l'action des toxines microbiennes sur toutes les parties qu'elles imprègnent. Les vaisseaux, compris dans le centre du foyer purulent ou gangréneux, bien loin de diriger le processus inflammatoire, sont éliminés avec les autres parties. Dans un grand nombre d'infections septiques, les artérioles n'ont même pas servi au transport des agents infectieux, puisque ceux-ci ont pu être portés directement dans les parties profondes du derme par un instrument piquant.

La diapédèse n'est pas le résultat d'un simple trouble mécanique, c'est un phénomène actif dont nous trouvons l'explication dans une irritation d'ordre réflexe, appelant, vers les parties lésées, les leucocytes polynucléaires destinés à débarrasser tout le territoire des produits qui l'encombrent, ou de lutter contre les agents irritants inertes ou animés.

Si la diapédèse fait défaut, c'est, non parce que les agents d'irritation repoussent les cellules ou les tiennent à distance, mais parce que les mouvements des leucocytes sont paralysés, soit dans le sang, soit dans leurs principaux centres de formation (rate, moelle des os, ganglions, etc.).

Dans toute inflammation, les modifications les plus importantes portent sur les cellules fixes des tissus. De même, les dégénérescences les plus prononcées peuvent exister sans que les artères soient malades (*Intoxication phosphorée, ictère grave*).

— Résumé des lésions trouvées dans la dégénérescence vitreuse et la dégénérescence graisseuse du cœur.

Des recherches ultérieures nous fixeront définitivement sur la fréquence des altérations du myocarde, mais, qu'elles soient ou non fréquentes, il est un fait que nous croyons déjà pouvoir affirmer, c'est qu'elles sont absolument indépendantes de l'état des artères et des capillaires. Elles résultent d'une modification sur place de la fibre. L'imprégnation du muscle par les substances toxiques nous explique la série de ces dégénérescences.

La pathologie du cœur ne fait pas en cela exception à la règle. C'est une thèse que nous avons suffisamment développée à propos des néphrites, et qui se trouve vérifiée dans beaucoup d'organes; les lésions des artères et des vaisseaux ne priment pas les altérations des parenchymes.

Peut-on objecter que beaucoup de ces processus sont dégénératifs et nullement inflammatoires, et que, par suite, il est naturel que les vaisseaux présentent des altérations sans importance. Immédiatement, nous rappellerons que la définition donnée de l'inflammation est toute conventionnelle, puisque, avec les mêmes agents d'irritation, les effets peuvent être inflammatoires purs ou dégénératifs.

Observons au contraire les localisations diverses des maladies infectieuses de moyenne intensité, et nous verrons apparaître immédiatement le rôle des vaisseaux, l'importance de la diapédèse, les réactions des tissus lymphoïdes, les irritations des glandes et des muqueuses. La réaction vasculaire,

à peine appréciable dans les formes hypertoxiques des infections, intervient ici d'une façon manifeste, mais sans prendre pour cela la première place.

Chapitre II. *Existe-t-il une relation entre les artérites et les inflammations parasitaires chroniques* (*inflammations nodulaires*)? — En passant des inflammations les plus aigües ou des dégénérescences les plus rapides aux inflammations qui se localisent et prennent la *forme nodulaire*, on ne voit pas que les artères aient un rôle plus direct dans la succession des phénomènes qui s'y produisent.

A propos de la tuberculose :

Que l'on choisisse dans un poumon une lésion tuberculeuse de date récente, après avoir fait, préalablement, une injection de matière colorante solidifiable dans l'artère pulmonaire. On aura sous les yeux une image très démonstrative, avec un petit tubercule, occupant plusieurs alvéoles, caséifié au centre, moins altéré à la périphérie. Les vaisseaux capillaires njectés pourront être suivis jusqu'à la limite des tissus sains, mais, à l'intérieur même de la masse caséifiée, l'injection n'aura pu pénétrer. Les capillaires seront ainsi sectionnés dans toutes les directions, à la périphérie du tubercule, de sorte qu'il est manifeste que la lésion, dans son développement excentrique, a détruit les vaisseaux, et non pas qu'une artériole ou des capillaires ont été oblitérés, donnant lieu à la formation d'un foyer caséeux. L'extension centrifuge de la tuberculose se fait, non dans un seul plan, mais dans toutes les directions. Nulle part cet aspect n'est plus facile à constater que dans les centres nerveux où les gros tubercules ne sont pas rares.

Si le tubercule dépendait d'une oblitération vasculaire, la configuration de la partie caséifiée ne serait plus alors celle d'une sphère, mais d'un cône à sommet étroit, à base élargie; un seul vaisseau serait oblitéré et non plusieurs, dans des directions opposées, à toute distance des parties caséeuses.

... Dans les alvéoles pulmonaires, comme dans les tubes du testicule et

les acini des glandes, la transformation caséeuse précède, d'une façon manifeste, toute altération des vaisseaux et du tissu conjonctif. En somme, la caséification est indépendante des lésions vasculaires.

... Que le tubercule provienne d'un tube glandulaire, qu'il ait pénétré par les vaisseaux ou les lymphatiques, la lutte efficace ne débute en réalité qu'avec l'intervention des leucocytes.

Dans le tissu conjonctif, le tubercule continue à présenter une marche centrifuge, dont les étapes sont indiquées par la disposition des cellules lymphatiques, en petits amas, à la périphérie des granulations.

— Évolution du tubercule dans les parois interalvéolaires et le tissu conjonctif.

— Évolution du tubercule dans la plèvre. Dans une plèvre présentant une épaisseur de 2 ou 3 centimètres, on trouvera les granulations à différents degrés de développement, les unes inflammatoires, d'autres caséuses, fibrocaséeuses, enfin fibreuses pures. Ce processus d'irritation chronique est véritablement un processus de *sclérose hypertrophique*. Observé et suivi dans une séreuse, où n'existent ni épithéliums ni glandes, il apparaît comme une hypertrophie organique d'une pathogénie fort simple.

— Évolution analogue de la tuberculose dans le grand épiploon, les vaisseaux n'intervenant pour ainsi dire jamais.

On voudra bien remarquer que, dans le poumon, le bacille provoque des réactions de même nature dans le tissu conjonctif situé autour des capillaires, autour des veines, des artères, des lymphatiques, des bronches et des glandes qu'elles contiennent.

D'où, malgré des destructions parfois considérables, lorsque la caséification et la suppuration ont fait leur œuvre, des hypertrophies conjonctives donnant à l'organe une consistance et des dimensions inusitées.

— Développement comparable des gommes syphilitiques, sans la participation de vaisseaux, dont l'oblitération amènerait une nécrose consécutive.

... Ainsi, la gomme, comme le tubercule, paraît être la conséquence d'une action spéciale du contage syphilitique sur les éléments qu'il a imprégnés. Or, il est instructif de rappeler que la syphilis atteint plus profondément les artères que la tuberculose, et, puisque les processus de caséification s'y rencontrent moins fréquemment, n'est-ce pas un argument décisif pour écarter toute influence des artérites dans leur apparition.

— Mêmes remarques à propos de *la lèpre*, où les lésions artérielles sont fréquemment observées, sans jamais produire de *caséification*; « si, par leur morphologie et leurs caractères micro-chimiques, les bacilles de la lèpre offrent beaucoup d'analogie avec ceux de la tuberculose, ils s'en séparent complètement par les réactions multiples qu'ils provoquent et par les caractères histologiques particuliers de ces réactions. »

On peut aisément se convaincre que les nodules lymphatiques intradermiques, les artérites oblitérantes, les névrites chroniques atrophiques ou hypertrophiques sont, à des titres divers, des réactions locales en présence du bacille lépreux. Malgré leur importance, les lésions vasculaires passent au second plan; les troubles trophiques de la lèpre mutilante restent subordonnés en grande partie aux altérations des troncs nerveux.

— La plupart des maladies infectieuses du type nodulaire passent successivement par les phases inflammatoire, suppurative, fibro-nodulaire et scléreuse pure.

Dans ce groupe, on peut comprendre la *morve* et le *farcin*, l'*actinomycose*, le *rhinosclérome*, la *botryomycose*, l'*aspergillose*, la *strongylose*, etc.

L'étude comparative des maladies infectieuses, depuis les plus violentes jusqu'aux plus torpides, fait voir que les réactions histologiques diffèrent, sans que toutefois les lésions artérielles en expliquent ou en règlent les variations.

Chapitre III. *Existe-t-il une relation entre les lésions des artères et les inflammations chroniques* (*scléroses*)? — De nombreuses observations, dont

les premières sont dues à Morgagni, lettre XVIII, lettre XXX et lettre LIV, établissent que, même chez des hommes de grande taille, robustes, vigoureux, le système artériel n'est pas toujours proportionné au développement. Il peut être au-dessous de la normale.

Aussi, quand en même temps que l'aplasie artérielle on trouve des organes de petite dimension, comme dans la chlorose, est-on autorisé à dire que l'ensemble de ces altérations dérive d'un vice général de développement (hypoplasie, probablement héréditaire), et que, s'il y a néphrite ultérieure, comme dans les faits cités par Lancereaux, il s'agit d'une complication.

— Laissant de côté ces faits rares et d'une interprétation délicate, revenons à la question importante.

Est-il vrai que les destructions chroniques des organes, les *scléroses*, coïncident fréquemment avec des lésions artérielles, non pas généralisées, disposition exceptionnelle, du moins très étendues?

— Observations contradictoires d'aortite généralisée, sans la moindre lésion viscérale, — d'aortite abdominale, avec induration des artères rénales, sans aucune altération des reins.

— Autre catégorie d'observations, correspondant à des reins atrophiés, sans que ni les artères rénales, ni l'aorte, présentent la moindre modification de calibre ou de structure.

Ainsi, il ne paraît pas que les néphrites chroniques trouvent leur raison d'être dans des modifications plus ou moins accentuées du système artériel. Quant à la myocardite chronique, son existence même est discutable, car la plupart des cœurs qui sont considérés comme relevant de cette affection sont simplement hypertrophiés et d'une musculature normale.

— La *cirrhose hépatique* nous donne-t-elle des renseignements plus précis? Pour la veine porte, comme pour les artères, pas de dégénérescence hépatique si l'endophlébite est localisée, pariétale, incomplète.

Aucune réaction ne se manifeste du côté du foie, pas plus dans le sens des lésions aigües que des troubles à longue échéance.

Au contraire, les désordres surviennent s'il y a eu oblitération complète (veines oblitérées par des thrombus cancéreux). En ce cas, la lésion dominante, c'est la nécrose d'un certain groupe de lobules, mais aucun travail de sclérose ne s'édifie.

Quant à la périphlébite (porte), elle n'a pas plus de réalité que la périartérite. Les inflammations qui se développent autour des veines ou à *leur voisinage* ne dépendent pas des lésions veineuses, ce sont des inflammations étendues au tissu de soutènement.

Les dénominations de cirrhose veineuse évoluant dans l'espace porte, autour de la veine, de cirrhose biveineuse se développant à la fois autour des veines portes et des veines sus-hépatiques, sont des expressions aussi insuffisantes que celles de périphlébite et de paraphlébite, car, du moment où l'inflammation se développe à quelque distance des veines, il est certain que, si la substance irritante a été apportée par cette voie, l'inflammation ne rayonne pas en réalité du centre de la veine vers les parties les plus éloignées. Comme cela est probable, l'agent d'irritation franchit la veine pour aller atteindre sur place les trabécules hépatiques les plus rapprochées de l'espace porte et le tissu conjonctif sur lequel elles s'appuient. Il pénètre aussi dans le lobule, en le morcelant d'une façon plus ou moins régulière, et peut aller atteindre les centres sus-hépatiques eux-mêmes.

Chapitre IV. *Pathogénie des scléroses.* — L'idée générale qui se dégage des faits précédents est que, dans aucun organe, le développement du tissu conjonctif n'est commandé par les lésions des vaisseaux, puisque les lésions vasculaires existent sans sclérose, et que, d'autre part, bien plus souvent encore, les indurations chroniques évoluent sans la participation des vaisseaux nourriciers.

Nous sommes ainsi amenés à dire ce qu'il faut entendre par sclérose, à chercher comment s'hypertrophie le tissu conjonctif.

— La plaque d'endartérite est représentée par une hypertrophie notable du tissu conjonctif, avec sclérose secondaire de ce tissu.

Il est démontré par cet exemple qu'un tissu conjonctif, *privé de vaisseaux* et soumis à des irritations diverses, peut s'hypertrophier; qu'en outre, la plaque néoformée, parvenue aux derniers termes de son évolution, peut rester invariablement fixée dans sa forme d'hypertrophie fibreuse ou fibro-calcaire, sans subir ultérieurement la moindre modification.

— Hypertrophie du tissu conjonctif dans les séreuses. Scléroses secondaires.

— Énormes hypertrophies fibreuses autour des parasites.

— Tubercules, foyers actinomycosiques, angiocholite chronique produite par les douves du foie, — pneumonie chronique consécutive à la présence des strongles dans le poumon.

D'après cela, on peut juger qu'il est tout à fait arbitraire de réserver le nom de scléroses hypertrophiques seulement à celles qui évoluent dans les glandes.

— Scléroses au niveau des muqueuses.

Ulcération à bords calleux de la muqueuse gastrique. — Cicatrice hypertrophique avec ou sans hyperplasie adénomateuse des glandes.

— Lésions comparables du côté de l'intestin, à la suite des processus ulcératifs et d'irritation chronique (dysenterie). Participation des glandes. — Lésions du rectum.

— Étude des altérations sur toute la longueur des voies urinaires (urèthre, vessie, prostate, uretère).

— Hypertrophie en masse du col utérin (tissu conjonctif et glandes). Polyadénomes. Ainsi, partout et toujours, se trouve confirmée l'indépendance des épithéliums vis-à-vis des tissus fibreux qui les entourent.

Hypertrophie du tissu fibreux dans les affections de la moelle (tabes,

méningo-myélites, myélites subaigües etc), dans les névrites périphériques, (saturnisme, alcoolisme, lèpre).

— Sclérodermie. — Myosites.

Dans tout ce qui précède, nous avons envisagé la pathogénie des scléroses dans des tissus et des organes de structure relativement simple. Il nous faut actuellement revenir sur l'interprétation des indurations chroniques dans les organes où la complexité des lésions constitue pour l'étude une difficulté réelle.

Chapitre V. *Pathogénie des scléroses* (foie, rein). — Dans le foie, certaines intoxications semblent épuiser la plus grande partie de leur action sur la périphérie du lobule (phosphore). L'alcool ferait-il de même?

— L'édification conjonctive et la destruction glandulairo ne sont pas dans un rapport invariable, car, souvent, des parties considérables de lobules ont disparu, au point que les veines sus-hépatiques confinent aux espaces portes et que, dans d'autres faits, il y a, malgré l'épaississement du tissu fibreux, des hypertrophies glandulaires partielles.

....Dans la cirrhose vulgaire, les lobules hépatiques sont morcelés, parce que l'intoxication alcoolique détermine une fragmentation progressive des cellules, en agissant sur leur protoplasma. Le tissu conjonctif se développe parallèlement, mais, suivant les cas, d'une façon très inégale. Malgré cette hypertrophie conjonctive, réelle d'ailleurs, comme on l'avait déjà constaté en établissant ce qu'un foie cirrhotique peut donner de gélatine par la coction, l'organe dans son ensemble se trouve diminué de volume.

— Hypertrophie.

S'il est vrai que l'hypertrophie du tissu conjonctif n'est qu'un des effets de l'irritation portée sur le foie par la substance qui a, du même coup, déterminé l'atrophie glandulaire, pourquoi, pour désigner l'affection hépatique, employer le terme de *cirrhose* ou de *sclérose*, qui implique la pré-

dominance d'action de la charpente fibreuse? C'est, en effet, désigner la maladie par un de ses caractères les plus saillants, celui qui en tout cas avait le plus attiré l'attention, mais donnant aujourd'hui une idée imparfaite de la cirrhose, qui est, dans son ensemble, une véritable *hépatite chronique alcoolique*.

Quand on compare le développement du tissu conjonctif, dans les inflammations chroniques du foie, à celui qu'il prend dans certaines inflammations subaiguës dont nous avons déjà parlé, on voit qu'il perd beaucoup de son importance. A n'en pas douter, il est plus instructif de voir la plèvre ou l'épiploon présenter plusieurs centimètres d'épaisseur que de constater dans le foie une certaine hypertrophie du tissu conjonctif, compensant avec peine la destruction partielle de la glande. L'écart est certainement beaucoup plus considérable du côté des séreuses, et, si le tissu conjonctif du foie s'hypertrophiait à proportion, les hépatites s'accompagneraient toujours d'une augmentation de volume considérable.

— Indications sur l'hépatite paludéenne, l'hépatite syphilitique, l'hépatite tuberculeuse, l'hépatite diffuse subaiguë, la cirrhose hypertrophique biliaire.

— Pour comprendre les différences d'aspect que présentent les inflammations chroniques du foie, il suffirait donc de connaître exactement la distribution de l'agent irritant, de suivre, par exemple, l'hématozoaire du paludisme dans ses migrations à travers le système porte, et de constater sa présence dans les capillaires intra-lobulaires. C'est pour cette raison que les lésions du foie consécutives à la présence des psorospermies chez le lapin, des douves dans les systèmes biliaires chez les bovidés, sont d'une interprétation plus simple.

— Résumé des scléroses rénales (voir Rein).

— Il n'existe pas à proprement parler de myocardite chronique. Malgré leur diversité apparente, les plaques fibreuses trouvées dans l'épaisseur même des parois du cœur présentent toujours ces deux caractères : loca-

lisation en un point très circonscrit du myocarde, subordination topographique au territoire irrigué par l'artère oblitérée. La lésion est donc *limitée, circonscrite, régionale*. Le terme de myocardite, qui suppose toujours une action d'ensemble, ne convient nullement à définir de pareilles altérations. (Voir : A. Brault et R. Marie, Modifications du cœur consécutives à l'oblitération des artères coronaires, *Presse méd.*, 1896.)

Pourquoi cette différence. C'est que la nutrition des muscles n'est nullement comparable à celle des glandes qui sécrètent et éliminent.

Chapitre VI. *Pathogénie des scléroses.* — La discussion ouverte dans les chapitres précédents avait surtout en vue la triade anatomique de l'artério-sclérose, basée sur les lésions des artères, du rein et du cœur.

Or, l'observation ne confirme pas la solidarité admise entre les scléroses du cœur, des artères et du rein, car nous avons vu que les indurations de ces organes étaient presque toujours indépendantes, que, très rarement, elles étaient associées.

La sclérose rénale est une altération de la *glande elle-même*, elle porte sur les deux reins à la fois. Ces organes se trouvent lésés, en effet, non parce qu'ils dépendent de la circulation générale par leurs artères, mais parce qu'ils remplissent le rôle d'organes excrémentitiels. C'est par une sélection toute particulière que certaines substances prennent plus volontiers la voie rénale, etc.

Aussi est-il facile de concevoir que, dans certaines conditions très bien déterminées, les lésions du rein soient entièrement indépendantes de celles des autres organes. La destruction de la glande s'effectue plus ou moins vite, et la trame conjonctive subit en même temps le contre-coup de l'irritation; mais les lésions rénales ne dépendent nullement de l'intégrité ou de la non-intégrité du système vasculaire et pas davantage des altérations du tissu conjonctif. Dans beaucoup de circonstances, il suffit d'examiner les autres organes pour s'en convaincre, on n'y peut constater aucune lésion,

Ce sont-là les véritables néphrites *par élimination.*

On voit, par ce résumé, que ce qui appartient en propre à la pathologie rénale s'explique non par des modifications du tissu conjonctif, non plus que par des lésions coïncidentes des artères, mais par des propriétés fonctionnelles irréductibles.

Il en est ainsi *du foie.*

— En résumé, pour le foie comme pour le rein, les scléroses les mieux déterminées trouvent leur raison d'être dans les irritations prolongées dont la glande est le siège, le premier degré des altérations étant représenté par de simples perturbations physiologiques. A côté de ces scléroses par fonction troublée, il en est toute une série d'autres que l'on peut appeler accidentelles, car elles ne sont pas spéciales à l'organe où elles se développent : plusieurs scléroses d'origine infectieuse ou parasitaire (tuberculose, syphilis, paludisme) doivent être rangées dans cette dernière catégorie.

— De même dans le poumon.

La tuberculose est avant tout une maladie locale et accidentelle.

Les scléroses vraiment fonctionnelles du poumon sont : l'anthracose, la sidérose, la chalicose, parce que les poussières inhalées attaquent les deux organes à la fois. Et, si les poussières de charbon, de fer, de silice, sont moins irritantes pour les poumons que l'alcool pour le foie et le plomb pour le rein, c'est que ce sont des substances inertes, dépourvues de toute propriété toxique ou infectieuse.

Il existe donc, pour chaque organe, certains modes d'irritation qui lui sont particuliers et dont on ne trouve les semblables nulle part ailleurs. Ces divers modes constituent à chacun d'eux, dans la classe des maladies chroniques, une pathologie propre.

— L'estomac et l'intestin, bien que vulnérables par l'alcool, laissent, en fin de compte et dans bien des cas, le toxique les traverser sans réagir; le

foie échappe plus difficilement au contact prolongé des préparations alcooliques.

— Le rein, à titre d'organe excréteur, le foie, comme principal centre d'élaboration, sont, plus que le poumon et l'intestin, exposés aux lésions chroniques qui aboutissent à la sclérose. Si les conditions spéciales dans lesquelles se trouvent le poumon et l'intestin, c'est-à-dire de larges communications avec l'extérieur, suffisaient à expliquer la fréquence des irritations à longue échéance, l'intestin, comme le poumon, seraient, plus fréquemment encore que le rein et le foie, désorganisés par l'inflammation chronique. C'est l'inverse qui se produit, montrant que, ce qui fait la vulnérabilité d'une glande, c'est la façon dont elle se comporte vis-à-vis des substances qui la traversent.

— Comparaison avec le pancréas.

Le pancréas n'élabore pas, comme le foie, toutes les substances venues de l'intestin ; il participe au contraire à la transformation de certains éléments avant qu'ils ne parviennent au foie, et, par la veine pancréatique, déverse dans le système porte d'autres produits qui se rendent directement à la glande hépatique. Le pancréas pourrait, par suite, avoir une action sur le foie, tandis que le foie en aurait peu sur lui.

— La rate.

L'intoxication a peu d'influence sur la rate, l'infection seule semble pouvoir l'atteindre. L'artère splénique, qui relie la rate à la circulation générale, est fréquemment athéromateuse, c'est une des artères, d'après les statistiques de Lobstein et de Rokitansky, le plus fréquemment envahies ; cependant, l'induration chronique de la rate est exceptionnelle, constatation en opposition absolue avec la théorie de l'artério-sclérose.

Les *scléroses infectieuses* n'offrent jamais, dans un organe, la régularité de développement des *scléroses toxiques*, par cette simple raison que, si les infections ont quelque prédilection pour certains organes, elles s'y répar-

tissent sans ordre. C'est l'histoire de la tuberculose dans le rein, dans le foie, dans le cerveau, dans le poumon même.

Dans toute la série des inflammations nodulaires chroniques, les mêmes remarques peuvent être faites.

— Notion des scléroses systématisées. — Discussion. — Objection.

On appelle communément lésions systématisées des altérations disposées autour des conduits naturels, qui, dans tous les cas, n'ont servi qu'au transport des agents d'irritation. Mais, très fréquemment, les parties situées à quelque distance des canaux par lesquels l'irritation pénètre présentent des lésions beaucoup plus développées que les conduits eux-mêmes. Il en est ainsi dans la cirrhose atrophique, où la destruction des cellules hépatiques est déjà très prononcée, l'hypertrophie du tissu conjonctif interlobulaire considérable, alors que les veines portes présentent des altérations légères.

— Hypertrophies glandulaires accompagnant les scléroses.

— L'association possible des multiples localisations de la sclérose artérielle avec les scléroses viscérales explique les erreurs d'interprétation qui ont permis à certains auteurs de considérer la doctrine de l'artériosclérose étendue à tous les viscères comme définitivement établie. Mais la très grande fréquence des *scléroses organiques isolées*, sans coïncidence de lésions vasculaires, la condamne sans appel.

— La diminution notable de volume d'une glande, l'état finement chagriné ou fortement granuleux de sa surface, sont toujours en rapport avec une destruction manifeste de l'élément glandulaire, mais cette destruction est contemporaine de l'irritation et de l'hypertrophie du tissu conjonctif, si même elle ne lui est pas antérieure.

Exemple : évolution des gommes du foie et *aspect ficelé*.

Le mécanisme qui préside à cette déformation caractéristique est simple à retenir. Elle correspond toujours à des pertes de substances considérables avec intégrité relative ou complète des parties voisines.

— On peut de même avoir un foie ficelé tuberculeux (Hanot), un foie ficelé cancéreux ou néoplasique. A la suite de la résorption des infarctus, le rein peut présenter aussi des fissures nombreuses et profondes.

— Dans les inflammations chroniques, la forme, l'étendue des dépressions et des pertes de substance sont exactement en rapport avec la violence du processus de destruction et non pas avec les propriétés de rétraction et de constriction attribuées au tissu conjonctif.

Exemples : cicatrices intestinales de la tuberculose et de la dysentérie, anthrax, gommes tuberculeuses et syphilitiques, pustules varioliques, éruptions d'acné, vésico-bulles du zona, brûlures superficielles, etc., formation des granulations dans les glandes.

Voilà des motifs qui nous paraissent légitimer l'abandon de la théorie, déjà surannée, des inflammations interstitielles. Il n'existe pas de gastrites, de myélites, de pneumonies, de néphrites, d'hépatites qui puissent être dénommées *interstitielles primitives*, évoluant toujours dans le tissu connectif, entraînant à leur suite l'atrophie des organes correspondants.

— Il n'existe pas davantage de cirrhoses épithéliales.

En acceptant, comme on a tendance à l'admettre aujourd'hui, que les lobules du foie possèdent à l'état normal une trame connective très délicate, l'hypertrophie de cette trame n'a certes pas plus de valeur que celle du tissu conjonctif interposé aux glandes de l'estomac, soit au niveau des culs-de-sac, soit dans la partie de ces glandes la plus rapprochée de la muqueuse.

L'ensemble des altérations que présente un estomac pareillement modifié est dénommé *gastrite chronique*, rarement *sclérose gastrique*. La première appellation, excellente d'ailleurs, surtout si on lui adjoint son qualificatif étiologique, ne préjuge en rien les questions de détail. Que, par suite des progrès de l'inflammation, les glandes soient dissociées une à une, ou séparées par petits groupes, cela importe peu; l'hypertrophie du tissu conjonctif n'offre qu'un intérêt de second ordre, les modifications de

l'appareil glandulaire, l'atrophie et la destruction des glandes, leur prolifération adénomateuse ont une tout autre importance.

.... Pour avoir une idée nette de la sclérose, dans un organe complexe, tel que le foie, il suffit de supposer que l'on introduit en plein lobule une petite quantité de substance irritante.

S'appuyant sur les analyses précédentes, on peut prédire le résultat de cette irritation. Les trabécules hépatiques seront altérées ou détruites dans un rayon plus ou moins étendu, le tissu conjonctif et les vaisseaux présenteront les différentes phases d'une hypertrophie inflammatoire, qui aboutirait à l'induration chronique et à la sclérose, si l'irritation devait se reproduire.

Les maladies infectieuses et parasitaires chroniques réalisent ce schéma : citons la tuberculose, la syphilis, la malaria et même la coccidiose, où les migrations des parasites peuvent être facilement suivies.

Dans la série des intoxications, l'étude est plus compliquée, et le *chemin suivi* par l'irritation ne peut être retrouvé que par une analyse très attentive des lésions inflammatoires.

La complexité des faits observés chez l'homme permet d'énoncer des hypothèses plus ou moins plausibles, on ne pourra les présenter comme certaines et définitives qu'avec l'aide de nouvelles données fournies par la pathologie expérimentale.

En effet, si, grâce aux progrès de l'histologie, l'étude des lésions est devenue relativement facile, c'est toujours un problème très délicat que d'établir dans quel ordre elles se sont succédé.

III

Travaux sur les Tumeurs

1. — De l'origine non bactérienne du carcinome. Étude sur l'anatomie pathologique comparée des néoplasmes (Tumeurs proprement dites) et des néoplasies infectieuses.

(*Arch. gén. de méd.*, 82 pages, 1885.)

Ce mémoire est divisé en deux parties. La première envisage le développement du carcinome et des tumeurs en général; la seconde se rapporte à l'étude des maladies infectieuses, et plus particulièrement, à celles qui déterminent des proliférations cellulaires abondantes, affectant la disposition de nodules ou de tuméfactions. Chacune de ces parties est précédée d'un sommaire qui peut donner une idée des propositions qui y sont contenues et amplement développées.

Première partie. Voici les plus importantes de ces propositions :

— Le développement du cancer dépendrait de la présence d'un microbe pathogène dans les tissus. Au moment où parut ce mémoire, tous les travaux portaient la marque de l'orientation générale donnée aux recherches par la microbiologie.

On acceptait donc, sans apporter de preuves, mais par une sorte d'impression générale, que les tumeurs malignes et les cancers relevaient de microbes pathogènes. Sans doute, parce qu'on ne pouvait comprendre de façon différente que ces produits pathologiques fussent capables de se généraliser et de se reproduire à distance, au moyen de cellules embolisées.

Par suite, si la démonstration de cette idée n'était pas encore faite, cela ne pouvait tarder, c'était une simple question de temps. Actuellement (1908), le problème se pose à peu près dans les mêmes termes.

Il y avait donc utilité et même nécessité de préciser le sens exact du mot

cancer, de dire, en s'appuyant sur l'historique, les différences qu'il y avait entre les termes *cancer* et *carcinome*, *cancer* et *épithéliome*.

Or, le mot carcinome ne s'applique qu'à une variété histologique et non à une espèce. Il avait été choisi par Cornil et Ranvier, en 1869, qui, acceptant la doctrine de Virchow, enseignaient que le carcinome se développe aux dépens du tissu conjonctif.

Mais nous savons aujourd'hui que la disposition alvéolaire du cancer n'est qu'une expression topographique. C'était d'ailleurs la première opinion de V. Cornil (1864) avant les travaux de Waldeyer (1867-1872).

« Il est bien entendu, disait Cornil, que la petite cavité pleine de cellules qu'on appelle alvéole dans le cancer n'est pas tapissée à son intérieur par une membrane propre isolable et que, souvent même, ce n'est pas une cavité fermée de toutes parts, mais seulement l'espace que laissent entre elles les fibres du tissu lamineux entre-croisées; nous ne voudrions pas donner une autre valeur à ce terme. »

C'est cette idée que nous avons reprise et défendue par de nombreux exemples.

— Le carcinome peut se développer aux dépens des épithéliums des glandes et des muqueuses.

— Théorie épithéliale du cancer. Esquissée par Robin (1853), développée par Cornil (1864-1865), puis abandonnée par lui en 1869, reprise par Waldeyer (1867-1872), acceptée et vulgarisée par Rindfleisch (1873), Lancereaux (1875), Malassez (1876), Hermann et Tourneux (1876), Deffaux (1877), Desfosses (1881), Heurtaux (1884).

Thiersch (1865), précédé par Hannover, Lebert, Robin, a donné sur la nature et le développement des épithéliomas de la peau des preuves aussi démonstratives que les auteurs précédents sur les tumeurs des muqueuses et des glandes.

— Comparaison entre le mode de développement et de généralisation des carcinomes, d'une part, et des épithéliomas lobulés, tubulés et à cellules

cylindriques, d'autre part. Variétés de l'épithélioma tubulé et lobulé : disposition alvéolaire de quelques-unes de ces tumeurs.

Comparaison de ces faits avec la disposition habituelle du carcinome.

— La disposition alvéolaire n'est pas spéciale au carcinome ; le carcinome n'affecte pas toujours la disposition alvéolaire.

— De l'épithélioma à cellules cylindriques étudié dans son développement. Observation d'une tumeur hépatique à cellules cylindriques, avec généralisation dans les artérioles, les veinules et les lymphatiques de la peau.

— Comment se généralisent le carcinome et les épithéliomes.

— De la transplantation et de la greffe cellulaire.

La doctrine bactérienne ne peut pas expliquer le développement et la généralisation du carcinome et des épithéliomes.

— Le carcinome, par ses caractères histologiques, sa genèse, son mode de généralisation, doit être assimilé aux épithéliomes et étudié avec eux.

— Si l'on se place au point de vue clinique, toutes les tumeurs capables de se généraliser et d'entraîner la mort doivent être rapprochées du carcinome et des épithéliomes.

Leur histogénèse présente autant d'intérêt que celle des autres variétés de cancer.

— Quelques exemples de tumeurs à généralisations rares.

Généralisation de l'enchondrome (Michaloff). Embolies pulmonaires.

Résumé des principales observations connues.

Généralisation d'une tumeur à ostéoblastes (Bouveret). La généralisation et la malignité des tumeurs appartiennent à un grand nombre d'espèces histologiques. La malignité du carcinome est plus fréquente, mais elle ne diffère pas de celle de l'enchondrome.

— Nécessité de comparer l'anatomie pathologique générale des tumeurs à celle des maladies infectieuses.

— Rappel de la définition et du sens exact du mot *tumeur*.

— Nombreux faits qui démontrent l'indépendance cellulaire dans les organes les plus élevés en organisation. Adénomes du foie et du rein. — Leurs formes bénignes, leurs déviations, comment ils aboutissent à l'épithélioma.

— Pour suivre la genèse et le développement de certaines tumeurs, *tumeurs complexes*, *tumeurs tératoïdes*, il faut se reporter à l'embryogénie des tissus et des organes.

On peut voir, d'après ce qui précède, que nous entendons par le mot de *néoplasme* ou de *tumeur* la multiplication anormale, parfois excessive et monstrueuse, souvent persistante, des éléments anatomiques considérés à l'état embryonnaire ou à l'état adulte.

Il résulte de cette définition et des considérations qui précèdent que, pour saisir la genèse et le développement des tumeurs dans un organe déterminé, il est de toute nécessité d'avoir présentes à l'esprit les différentes phases du développement de cet organe. En se reportant à l'embryogénie des tissus et des organes, on comprendra mieux la série des métamorphoses que subissent les cellules dans certaines conditions. Peut-être restera-t-on convaincu qu'il n'est nul besoin, pour expliquer la production des tumeurs, d'invoquer autre chose qu'une anomalie dans l'évolution et la multiplication des cellules, dont l'organisation est si complexe.

Dans toutes les tumeurs, les *noyaux secondaires* reproduisent avec une grande régularité, la plupart du temps tout au moins, la morphologie et la manière d'être des épithéliums primitifs. Si, dans certaines circonstances, il paraît y avoir dérogation à cette loi, nous avons dit à quelles investigations il fallait se livrer pour reconnaître la série des métamorphoses cellulaires et leur filiation.

Dans les cas même où les cellules sont tellement altérées qu'elles paraissent différentes du tissu-mère, il suffit presque toujours d'étudier attentivement une colonie jeune ou un noyau récent, soit dans les organes,

soit dans les ganglions, pour retrouver les caractères fondamentaux de la tumeur.

Il nous paraît donc établi que, dans les néoplasmes étudiés précédemment, la tumeur résulte d'une déviation dans la nutrition des cellules ainsi que d'une perturbation imprimée à l'activité et au développement normal des protoplasmas et de leurs noyaux. On retrouve ces mêmes perturbations dans l'évolution des cellules, que la tumeur soit examinée encore jeune et près de sa matrice originelle, ou à une époque très reculée et loin de son foyer primitif.

Peut-on supposer que la reproduction d'une tumeur, dans ces colonies lointaines, puisse se faire par un autre mécanisme que celui d'une véritable transplantation cellulaire, d'une véritable greffe? Il semble difficile de soutenir l'idée opposée. En dehors des raisons déjà présentées pour étayer cette opinion, nous ne saurions imaginer *comment des cellules pourraient s'organiser suivant un type histologique défini*, si elles ne tenaient pas en elles la cause même de leur développement.

Si les cellules peuvent se multiplier ainsi par voie directe ou indirecte, si elles sont susceptibles de certaines métamorphoses, c'est au contraire par suite d'une force intérieure, d'une propriété tout intime, immanente à leur substance même.

Sans doute, cette propriété n'appartient pas à la cellule considérée à l'état physiologique. Dans les tumeurs, en effet, il y a plus qu'une simple hypergénèse, il y a développement, non seulement excessif, mais anormal, des éléments et le néoplasme confine à la monstruosité.

Ces modifications dans les propriétés nutritives et l'activité proliférative des cellules se manifestent sans que nous puissions saisir leur raison d'être. On sait, il est vrai, que des causes banales sont invoquées par les malades, et recherchées par les médecins, pour fixer le moment d'apparition des tumeurs en un point quelconque du tégument ou des parenchymes. Ce sont des traumatismes légers ou violents, ce sont d'anciennes affections cuta-

nées exulcéreuses, ou des trajets fistuleux persistants. Sans doute, toutes ces circonstances ont une valeur qu'il ne faut pas négliger, mais elles sont bien insuffisantes à nous rendre compte du développement si particulier aux tumeurs.

— Quand les tumeurs à distance dégénèrent, elles ont préalablement passé par toutes les phases de transformation qu'a présentées la tumeur primitive. Si les cavités glanduliformes contiennent des produits de sécrétion, on trouvera, dans les tubes des néoplasmes secondaires, les mêmes sécrétions, au bout d'un certain temps. Et ainsi des autres caractères. Semble-t-il admissible, d'après cela, que l'intervention de bactéries puisse expliquer le développement de globes épidermiques, d'épithéliomas cylindriques, de carcinome colloïde.

Deuxième partie.

A la rigueur, les arguments présentés dans la première partie de ce travail suffiraient à prouver l'autonomie des productions épithéliales et cancéreuses.

Mais après avoir montré, en nous appuyant sur leur *histogénèse*, que les tumeurs contiennent les éléments qui permettent d'expliquer leur développement et leur généralisation, il paraît logique, pour répondre entièrement à la question posée, d'étudier en regard l'action des bactéries sur les tissus.

Les maladies infectieuses nous offrent, pour compléter cette étude, un vaste champ d'observations; dès lors, il nous sera facile de voir comment se comportent les tissus en présence des bactéries, et en quoi les perturbations organiques qu'elles déterminent diffèrent des néoplasmes proprement dits.

Les maladies infectieuses aigües doivent être simplement mentionnées.

Tout l'intérêt de la discussion se concentre sur les maladies infectieuses chroniques, qui donnent naissance à de véritables néoplasies. Dans ce groupe, nous étudierons particulièrement la tuberculose, la syphilis, la

lèpre, l'actinomycose, le rhinosclérome. Toutes ces maladies sont contagieuses ou inoculables; dans toutes, sauf dans la syphilis, on a démontré l'existence d'un organisme microscopique qui paraît avoir une action pathogène.

La marche de ces maladies est le plus souvent subaigüe ou chronique. Les lésions sont alors caractérisées par des néoplasies, soit de petit volume (granulations miliaires), soit de grosseur et d'aspect variables.

Les tubercules conglomérés, les gommes syphilitiques, les productions actinomycosiques, les nodules du rhinosclérome rappellent, par quelques-uns de leurs caractères extérieurs, les néoplasmes que nous avons précédemment étudiés. L'examen histologique ne confirme pas cette première impression, et révèle les différences considérables qui séparent ces néoplasies des tumeurs proprement dites.

Étude des lésions de la tuberculose. — Toute question de bactéries étant réservée, il n'y a certainement, dans la structure du tubercule et dans son évolution néoplasique, rien de comparable à ce que nous constatons dans les tumeurs, quelle que soit leur nature.

Dans tous les organes, nous voyons les éléments différenciés des tissus disparaître devant l'invasion tuberculeuse; tout est détruit : épithéliums, glandes, muscles, filets nerveux, au profit d'un tissu fibroïde qui semble peu viable et destiné à disparaître lui-même.

— Le tubercule a été comparé à tort au sarcome et au lymphadénome.

— Les sarcomes sont des tumeurs vivaces et actives, construites sur un plan parfaitement déterminé, contenant des vaisseaux nombreux, très perméables, dont la lumière est limitée par les cellules elles-mêmes. Ils détruisent les organes sur leur passage, mais en leur substituant un tissu nouveau.

— Étude du tubercule dans la série animale, dans le foie de la poule et du faisan, dans le poumon du lapin, après pulvérisation de crachats dans les bronches, etc.

En résumé, les produits tuberculeux sont le résultat d'une inflammation spécifique, et la caséification dépend d'une action spéciale du bacille sur les tissus. Ce tissu n'est qu'un tissu provisoire, si l'on peut ainsi dire, destiné à se caséifier, s'il subit les atteintes du bacille, destiné à assurer la cicatrisation des lésions et la guérison définitive, s'il lui résiste et parvient à l'isoler du reste de l'économie. Un pareil tissu n'a rien de commun avec les néoplasmes.

Étude de quelques maladies parasitaires ayant de grandes analogies avec la tuberculose.

Strongylose du chien et *aspergillose* du lapin (Laulanié).

Existence fréquente du follicule dit tuberculeux dans ces maladies. Du rôle présumé de la cellule géante. Dans la strongylose, l'aspergillose, la tuberculose, la cellule géante paraît destinée à favoriser l'isolement et l'enkystement des parasites, en attendant que soient réalisées les conditions qui assurent leur résorption consécutive.

Description des lésions *morveuses*.

Syphilis et gommes syphilitiques.

La gomme représente le dernier terme d'une inflammation nodulaire chronique, destinée à s'éliminer spontanément, soit par résorption. soit par suppuration, et à disparaître plus ou moins vite après s'être indurée ou caséifiée.

Lèpre. — Trouverons-nous davantage, dans les lésions de la lèpre, ce que nous cherchons en vain dans les néoplasies infectieuses : un tissu analogue à celui d'une tumeur.

Caractères particuliers des lésions lépreuses. Intensité des lésions artérielles et nerveuses. Quantité énorme des bacilles. Pas de caséification des tissus. Comparaison entre les effets du bacille de la lèpre et celui de la tuberculose.

La lèpre n'édifie aucun tissu qui puisse être rapproché des néoformations cancéreuses ou autres semblables.

Actinomycose. L'actinomycose est représentée par un parasite déjà élevé en organisation, d'un volume assez considérable pour être reconnu avec les objectifs relativement faibles et les procédés de coloration les plus ordinaires; quant aux lésions aigües ou chroniques qu'il produit, elles représentent, à un degré de pureté vraiment exceptionnel, le type des lésions irritatives de cause spécifique.

Dans les formes subaigües et chroniques de l'actinomycose, le tissu de végétation prend un développement parfois considérable, les lésions des maxillaires, chez le bœuf et le cheval, donnent lieu à des déformations qui ressemblent à de véritables tumeurs.

Les lésions du périoste et des os que l'on observe en pareille circonstance ont quelque analogie, avec les lésions similaires que l'on rencontre dans certaines formes de tuberculose osseuse et d'ostéo-périostite syphilitique.

En s'élevant un peu plus dans la longue série des maladies parasitaires, on arrive bientôt à considérer les lésions produites par les œufs de distome, de bilharzia, enfin par les trichines et les vers vésiculaires, dont l'action est assez comparable à celle de corps étrangers plus ou moins irritants.

Rhinosclérome.

Considérations générales sur les lésions nodulaires des maladies infectieuses chroniques. Différences fondamentales qui les séparent des néoplasmes. Les néoplasies infectieuses ne représentent pas des tissus en voie de développement ou d'aberration nutritive. La présence des bactéries, permet de préciser certains points de leur évolution. Les néoplasies infectieuses sont toutes des inflammations réactionnelles produites par l'activité des bactéries ou des parasites.

Les néoplasmes et les néoplasies infectieuses constituent, en pathologie, deux groupes de productions morbides très bien définis, mais dissemblables.

Dans les néoplasmes, le parasite est représenté par les cellules vivantes et actives en voie de reproduction indéfinie.

Dans de nombreuses circonstances, cette multiplication des éléments anatomiques se fait conformément aux lois du développement embryogénique.

Si nous acceptions, au contraire, la participation des bactéries dans le développement du carcinome, des tumeurs malignes ou des néoplasmes les plus bénins, nous serions obligés par cela seul d'accepter la subordination de l'activité reproductrice des cellules à l'influence d'organismes parasitaires dont la manière de vivre est entièrement différente.

Il y aurait, dans cette façon d'envisager les phénomènes, quelque chose d'illogique. Bientôt on arriverait à nier la vitalité des cellules ainsi que leurs propriétés les plus essentielles : faculté de reproduction par bourgeonnement, par scissiparité, par génération endogène.

Or, nous l'avons dit, et nous croyons l'avoir démontré, toutes les fois que les bacilles sont en présence des tissus, constamment ils provoquent une réaction énergique, dont le résultat final est l'enclavement et la destruction du parasite ou la destruction des tissus. L'activité des cellules joue bien encore ici un rôle, mais ce rôle est limité; dans les infections les cellules sont surtout en état de défensive.

D'autre part, si la greffe cancéreuse dont on s'occupe en ce moment (1885) peut être un jour réalisée, il n'en résultera pas que le cancer puisse être le produit d'un parasite microscopique, puisque l'on peut greffer des cellules qui reproduisent les tissus dont elles dérivent.

2. — Sur le développement des épithéliomas d'origine ectodermique et en particulier sur les modifications des cellules qui les constituent.

(*Presse méd.* Juillet 1894.)

Dans un mémoire, datant déjà de plusieurs années, nous avons établi, sur des faits qui ne nous paraissent pas avoir été controuvés, que les tumeurs

capables d'envahir les organes et de tuer par leur généralisation devaient être assimilées à de véritables masses parasitaires. Le parasite n'est nullement représenté, comme on l'a prétendu, par *une seule cellule*, mais par un *ensemble de cellules* dont le *mode de groupement* est assez caractéristique pour rappeler les dispositions analogues qu'elles offrent dans les organes d'où elles sont issues.

De là cette tendance des épithéliomas cutanés à superposer les stratifications de la peau dans le globe épidermique; des épithéliomas de l'intestin et du rectum à se disposer en tubes glandulaires; des cancers du sein à reproduire des acini plus ou moins réguliers; des cellules du sarcome à garder le contact avec les vaisseaux qu'elles édifient; des enchondromes à reconstituer loin de leur origine des nodules cartilagineux ne renfermant aucun élément hétérogène.

Il est également de notion courante que les tumeurs varient d'un organe à l'autre, d'une région à l'autre. Si le foie, le rein, le corps thyroïde, le pancréas, la mamelle, la parotide, le testicule, sont chacun le siège de tumeurs simples et nettement définies, en outre, plusieurs de ces glandes servent de matrice à des tumeurs complexes, dont la physionomie, toujours différente d'un organe à l'autre, permet à coup sûr de ne pas les confondre.

Ces notions fondamentales, qui constituent la caractéristique de la biologie des tumeurs, paraissent avoir été totalement méconnues par les partisans de l'origine bactérienne ou coccidienne des cancers. Sans tenir compte des modifications initiales de la peau, des glandes et des muqueuses, du mode de répartition et d'envahissement spécial à chaque tumeur, en un mot, de la vie propre à chacune de ces productions, les auteurs, semblent uniquement préoccupés, de trouver dans les cellules, des éléments auxquels on puisse reconnaître les attributs de parasites étrangers à l'organisme.

Les tentatives faites en vue de mener à bien cette démonstration n'ont pas été jusqu'à ce jour très efficaces. On a cru tout d'abord distinguer assez facilement des êtres unicellulaires, avec membrane d'enveloppe et noyau cen-

tral, qui bientôt furent identifiés aux coccidies. Mais, il y avait loin de cette idée à une véritable démonstration ; les preuves venant à manquer, on vit de temps à autre surgir un nouveau parasite, destiné à remplacer, pour les besoins de la théorie, ceux dont l'existence était successivement mise en doute.

Les fausses coccidies présentent en effet trop d'analogies avec les cellules mêmes de la tumeur, elles en dérivent par une série de modifications d'une appréciation si facile, que leur rôle parasitaire fut bientôt considéré comme problématique.

La même série d'arguments fut bientôt rééditée à propos des différentes parties constitutives de la cellule : des bourgeonnements irréguliers du noyau, des karyokinèses anormales furent pris pour des parasites intracellulaires. N'a t-on pas vu de même des grains de nucléine assimilés à des microbes.

Ainsi qu'il résulte de ce court exposé, le problème change constamment d'aspect, le parasite, d'abord évident et grossier, devient de dimensions moindres et de plus en plus incertain.

Néanmoins, aucune des objections soulevées par les partisans de l'origine coccidienne ou bactérienne des tumeurs ne doit rester sans réponse. Il ne suffit pas d'établir que les tumeurs constituent des proliférations cellulaires dont la vie est indépendante, on doit aussi, s'appuyant sur leurs caractères histologiques, montrer que tous les éléments dont elles sont composées ne sont pas étrangers à leur constitution.

Autrefois, nous n'avons attaché qu'une importance relative aux déviations et métamorphoses que subissent les cellules dans les épithéliomas, parce que l'explication de ces métamorphoses nous paraissait presque évidente, qu'elles ne nous semblaient pas devoir être invoquées en faveur d'un parasitisme et que les preuves nombreuses que nous donnions de la spécificité des tumeurs devaient, suivant nous, entraîner la conviction.

Nous voulons montrer ici que, en ce qui concerne les tumeurs *d'origine*

ectodermique, les cellules conservent, dans la série de leurs transformations, alors même qu'elles sont notablement modifiées, certains caractères qui permettent de les rattacher aux cellules malpighiennes. On y retrouve en particulier l'appareil filamenteux que les recherches de Ranvier ont mis en évidence.

— Technique : fragments peu volumineux, soumis à l'acide osmique à 1 0/0, après avoir été fixés pendant 8 à 10 jours dans la liqueur de Müller ou le bichromate d'ammoniaque à 3 ou 4 0/0. Coloration des noyaux par l'hématoxyline à l'alcool méthylique de Delafield ou de Guignard.

— Trois figures, dont l'une vue à un faible grossissement et les deux autres à des dimensions beaucoup plus grandes, rendent compte de ces modifications. Elles ont été reproduites dans l'article *Tumeurs* du 1er vol. de Cornil et Ranvier (1901).

— L'apparence radiée des filaments est souvent plus prononcée à la périphérie qu'au centre de la cellule. En outre, on peut suivre les fibrilles jusqu'au voisinage du noyau, où elles se condensent en formant une coque périnucléaire.

Lorsque la coque acquiert une certaine épaisseur, elle peut être prise, avec le noyau qu'elle entoure, pour un corps cellulaire distinct, et donner l'illusion d'une cellule incluse dans une cellule de plus grande dimension.

Lorsque les cellules ne sont pas régulièrement arrondies, l'appareil filamenteux devient plus manifeste encore. La coque périnucléaire, comparable à un petit anneau ou à une petite bague, devient plus épaisse en même temps que plus irrégulière.

On voit les filaments se détacher de ce centre dans plusieurs directions et affecter les enroulements les plus variés. Le plus habituellement, ils parcourent un grand trajet et vont s'anastomoser avec les filaments des cellules voisines.

— Si les filaments sont trop serrés les uns contre les autres, la coque périnucléaire semble constituée par une substance homogène. La disposi-

tion filamenteuse ne disparaît en réalité complètement que dans la partie centrale des globes épidermiques, lorsque les cellules ont subi la transformation cornée dans toute leur épaisseur.

Le picro-carminate d'ammoniaque, sur des fragments fixés par l'alcool, colore les cellules en jaune d'autant plus éclatant que leur protoplasma est plus dense et l'appareil filamenteux plus serré. L'éosine communique une coloration rose-orangé. L'acide osmique fixe les mêmes parties en gris, allant, vers le centre, jusqu'au noir. Aucune de ces réactions ne se retrouve sur les coccidies.

Des remarques précédentes, on peut conclure que le groupement cellulaire, connu depuis bien des années sous le nom de *globe épidermique*, correspond à une évolution particulière des cellules du système malpighien.

Lorsque l'évolution du globe épidermique est complète, on trouve de la périphérie au centre la série des couches normales de la peau, y compris le *stratum granulosum* et le *stratum lucidum*. Si l'évolution épidermique est incomplète ou se fait plus rapidement, le stratum granulosum est à peine indiqué sur les coupes : c'est peut-être la variété la plus fréquente.

Les mêmes modifications s'observent dans les ganglions infectés.

3. — La désorientation cellulaire.

(A propos du livre de Fabre Domergue : *Les cancers épithéliaux*, *Presse méd.*, fév. 1899.)

D'après la théorie de Fabre Domergue, les épithéliomas forment une chaîne ininterrompue, allant des productions les plus simples aux *carcinomes* proprement dits. La cause efficiente de leur formation réside dans la désorientation des plans de division des cellules qui les constituent. Cela suppose que, à l'état normal, les cellules se divisent toujours dans le même sens; nous y reviendrons.

Quoi qu'il en soit, et ce principe étant admis, l'auteur en tire les conséquences suivantes : à une désorientation peu accentuée correspondent les *papillomes* et les *adénomes*, réunis par lui sous le nom d'*euthéliomes*; les *épithéliomes* occupent un rang plus élevé; enfin, comme manifestation ultime de la désorientation cellulaire la plus désordonnée, apparaissent les *carcinomes* dermiques et glandulaires.

Mais, ainsi que nous l'avons établi, les papillomes et les adénomes ne sont pas des tumeurs épithéliales, ce sont des productions dans lesquelles le tissu conjonctif, les vaisseaux et les épithéliums font partie d'un système anatomique assez compliqué, dans lequel toutes les parties vivent en équilibre, aucune d'elles n'empiétant sur les autres.

Qu'est-ce donc que la désorientation cellulaire? Si l'on envisage à l'état normal, dit l'auteur, les cellules du corps muqueux de Malpighi en voie de division, on constate que l'axe des fuseaux karyokinétiques est perpendiculaire au plan d'insertion des cellules sur la membrane basale.

Au moment de la formation des tumeurs, l'axe des fuseaux de division, venant à s'incliner, deviendrait plus ou moins oblique ou parallèle au derme.

Par cette seule modification, les cellules se trouveraient désorientées et ne continueraient pas leur évolution vers la surface, c'est-à-dire de dedans en dehors, mais au contraire de dehors en dedans, vers la profondeur. Une faible inclinaison, suivie d'une désorientation légère, aboutirait au papillome, une désoriention plus accusée précéderait l'épithéliome, la plus accentuée conduirait au carcinome.

L'observation ne semble pas confirmer cette idée. Si l'on vient, en effet, à déterminer, au niveau de la peau ou des muqueuses, des inflammations expérimentales, les karyokinèses, observées au moment de la réparation, n'ont pas toujours leur axe perpendiculaire au derme; les axes de certains fuseaux peuvent même être parallèles et par conséquent les plaques équatoriales perpendiculaires à cette surface. Il n'en résulte d'ailleurs aucune tendance à l'évolution épithéliale ou carcinomateuse.

— Quel serait d'ailleurs le degré de désorientation nécessaire à l'édification d'un papillome.

— Pourquoi n'y a-t-il pas, suivant l'inclinaison des axes karyokinétiques, des tumeurs intermédiaires aux papillomes et aux épithéliomes.

— Comment expliquer que des cellules désorientées soient poussées plutôt vers les parties profondes que vers la surface du derme.

— La théorie de la désorientation ne saurait expliquer la formation régulière des globes épidermiques où toutes les couches de l'épiderme peuvent se trouver représentées, exactement dans le même ordre qu'elles affectent, de la partie profonde du corps muqueux de Malpighi jusqu'à la surface. Si la thèse de la désorientation des fuseaux était juste, on devrait rencontrer, dans ces productions plus ou moins régulièrement globuleuses, des axes karyokinétiques, orientés de tous les points de la surface vers le centre de figure, c'est-à-dire dans presque toutes les directions. Certains axes seraient donc perpendiculaires à la peau, d'autres parallèles, la plupart obliques et dans des plans très variés. De même, tout revêtement épithélial qui perd ses connexions avec les muqueuses ou les tubes excréteurs des glandes prend la disposition sphéroïde des glandes à cavités closes. L'orientation des fuseaux cellulaires, dans une pareille figure, s'observant dans les directions les plus opposées, les cellules devraient se distribuer sans ordre. C'est le contraire qui se produit.

— Comment, d'autre part, la théorie de la désorientation pourrait-elle s'accorder avec le développement des *sarcomes*, dont Fabre Domergue ne parle pas dans son ouvrage.

La question présente un intérêt d'autant plus grand que, pour ce dernier genre de néoplasmes, les karyokinèses ont des plans de division orientés dans tous les sens. Cependant, les cellules sont, en général, remarquablement ordonnées par rapport aux vaisseaux. Cette régularité dans la distribution des cellules est d'autant plus curieuse à constater que es sarcomes constituent parfois des tumeurs d'une malignité extrême où

d'après la théorie de la désorientation cellulaire, le désordre devait être tout à fait apparent.

4. — Sur la présence et le mode de répartition du glycogène dans les tumeurs.

(Acad. des Sciences, nov. 1894.)

« Cette question est presque entièrement nouvelle. Bien rares sont les auteurs qui ont signalé ou soupçonné la présence du glycogène dans les néoplasmes. L'indication la plus explicite a été formulée par Schiele[1] dans sa dissertation inaugurale, à propos de quelques épithéliomes cutanés et d'un cancer du testicule observé par Langhans. Plus récemment, Cornil et Ranvier[2] mentionnent le glycogène dans les enchondromes à développement rapide; mais ces faits passèrent inaperçus et ne conduisirent à aucune conclusion générale.

» Avant d'avoir pris connaissance du travail de Schiele, l'idée qui nous avait conduit à rechercher le glycogène dans les tumeurs, était la suivante : les néoplasmes sont, comme l'histologie le prouve, assimilables, dans une certaine mesure, à des tissus en voie de développement : il est donc possible qu'ils contiennent une assez forte proportion de glycogène, ainsi que Cl. Bernard[3] et Rouget[4] l'ont établi, pour les premières phases du développement des tissus, chez le fœtus.

» Les résultats confirment cette supposition. Il importe peu que l'on examine un *épithélioma*, un *sarcome*, un *enchondrome* ou une *tumeur complexe* comprenant plusieurs tissus juxtaposés, à développement parallèle. La présence du glycogène se constate facilement dans tous les cas.

» La technique indiquée par Erlich[5] pour la recherche du glycogène dans

1. Schiele, Dissert. Bern., 1880.
2. Cornil et Ranvier, *Hist. Path.*, 2e édition, 1881.
3. Cl. Bernard, *Journal de l'Anat.*, 1859.
4. Rouget, *Ibid.*
5. Erlich, *Zeits. f. klin. Med.*, 1883.

les reins diabétiques donne une réaction instantanée, pourvu que la tumeur en contienne une certaine quantité. Le glycogène apparaît sous forme de gouttes, à contours très nets, que l'iode colore en brun foncé. Le nombre et la dimension des gouttes sont extrêmement variables d'une tumeur à l'autre et dans les différentes parties d'une même tumeur.

» Le fait le plus important qui se dégage de ces recherches est que *la proportion de glycogène trouvée dans une tumeur est exactement en rapport avec la rapidité de son développement.* L'abondance en est telle parfois que la coloration de la coupe après l'action de la gomme iodo-iodurée, est uniformément brun-acajou. Les parties exemptes de glycogène prennent une teinte jaune, assez pâle.

» Les tumeurs, qui présentent un accroissement très rapide, correspondent aux sarcomes, aux cancers épithéliaux, appelés autrefois *tumeurs encéphaloïdes*, à cause de leur consistance et de leur aspect; toutes très riches en cellules. Parmi celles où le glycogène s'est montré *très abondant*, il faut signaler :

» 2 sarcomes du testicule, 1 sarcome de la cuisse, 2 sarcomes de l'épaule et du cou, 2 sarcomes ossifiants du tibia, 1 sarcome périostique du radius, 3 chondromes ou fibromes ossifiants du maxillaire, 1 sarcome du rein, 3 myxo-chondromes de la parotide, 1 sarcome de la voûte palatine, 1 sarcome de la pie-mère, 1 lamphadénome et 1 sarcome d'origine placentaire ou déciduome.

» Parmi *les épithéliomas* : 4 cancers du testicule, 3 épithéliomas de la parotide, 3 cancers du rein, 5 cancers primitifs du foie, 1 épithélioma de la vésicule biliaire, 2 cancers du pancréas, 4 épithéliomas du col utérin, 3 cancers du corps de l'utérus, 2 cancers du sein, 1 épithélioma du pénis, 1 épithélioma du cuir chevelu, 1 de la langue, 1 de la joue, 1 du larynx, 1 des fosses nasales, 1 du rectum, 1 des glandes sébacées, 1 des ganglions.

» Soit au total 55 tumeurs riches en glycogène; la plupart s'étaient développées très vite et avaient acquis un volume considérable.

» Quand les sarcomes ou les épithéliomas, bien que volumineux, se développent plus lentement, les régions qui contiennent le glycogène en petite quantité sont toujours les parties les plus anciennes. Par contre, à la périphérie de la tumeur, dans la zone d'envahissement, ou dans les nodules secondaires erratiques, le glycogène apparaît avec toute sa netteté. On peut ainsi, mieux que par toute autre méthode, suivre la marche envahissante d'une tumeur, alors même que les cellules émigrées sont en petit nombre; la coloration si franche de l'iode indique les points de repère.

» La recherche du glycogène n'offre aucune difficulté dans les tumeurs récemment enlevées et soumises immédiatement à l'action de réactifs énergiques, tels que l'alcool absolu. Les conditions d'examen sont beaucoup moins favorables quand il s'agit de pièces d'autopsie, les fermentations cadavériques pouvant détruire le glycogène.

» Les *sarcomes* et les *tumeurs d'origine conjonctive* sont moins exposés aux dégénérescences que les volumineux épithéliomas, étant creusés de vaisseaux et de lacunes qui assurent une répartition plus égale des matériaux nutritifs. On peut sans doute expliquer ainsi pourquoi ces tumeurs contiennent quelquefois *dans toute leur étendue* une si grande proportion de glycogène.

» Pour montrer l'importance considérable du phénomène de la glycogénèse dans les tumeurs, il suffira de rappeler que nous avons réuni en quelques mois 88 faits positifs : soit 19 *épithéliomas ectodermiques*, 22 *sarcomes*, 35 *épithéliomas glandulaires*, 2 faits où les ganglions correspondants contenaient des noyaux cancéreux chargés de glycogène et 2 *tumeurs complexes* constituées par plusieurs tissus; enfin 8 *épithéliomas* à cellules cylindriques; tumeurs très différentes d'origine, et, par cela même, très démonstratives pour le sujet qui nous occupe.

» La glycogénèse apparaît comme une des manifestations les plus éclatantes de l'activité et de la vitalité des néoplasmes. Elle acquiert toute sa valeur lorsque le développement des tumeurs se fait avec une grande énergie.

Par suite, elle peut servir à mesurer la force d'expansion d'un épithélioma ou d'un sarcome et, en dehors de tout autre renseignement, permet de porter un pronostic assez grave, puisque toute néoformation envahissante est riche en glycogène.

» D'autre part, toute tumeur qui prend en quelques mois des dimensions considérables contient dans sa masse une quantité de glycogène de beaucoup supérieure à celle que l'on trouve dans le foie des animaux en pleine digestion ou le foie des suppliciés. »

Il faut remonter aux premières périodes du développement fœtal pour rencontrer le glycogène en telle abondance.

Par ce côté, les tumeurs se rapprochent jusqu'à un certain point des tissus de l'embryon, ce que nous établirons plus amplement par la suite.

5. — La glycogénèse dans les Tumeurs.

(Série de 3 articles publiés dans les *Archives des sciences médicales*, t. I, 1896, 83 pages avec 7 planches en couleur.)

1[er] ARTICLE : Dans deux communications très succinctes (*Acad. des Sc.* et *Soc. anat.*, 1894), nous avons établi l'importance de la répartition du glycogène dans les tumeurs. Mais, ainsi que cela résultait des considérations générales que nous énoncions à cette époque, le glycogène ne se rencontre pas dans les néoplasmes à l'état de matière indifférente. Sa présence n'est pas le résultat d'une circonstance fortuite, son rôle est des plus actifs au contraire. En somme, nous pouvions conclure que l'imprégnation des cellules par le glycogène était la manifestation d'*actes biologiques importants jusqu'alors méconnus*.

Ainsi, Langhans, qui avait signalé le glycogène dans quelques néoformations, ajoutait dans son mémoire que, les tumeurs les plus fréquentes, comme

1. Les *Archives des Sciences Médicales* ne comprennent que 4 volumes qui ont paru, de 1896 à 1899 inclus, chez Masson.

celles de la mamelle, de la peau, des ganglions, de la parotide, en seraient à peu d'exception près dépourvues, ce qui est tout à fait inexact d'ailleurs. Quant aux constatations positives, elles n'autorisaient pas l'auteur à tirer de conclusions générales sur les conditions dans lesquelles se rencontre le glycogène.

Depuis l'époque de notre première communication, le nombre de nos observations positives s'est considérablement accru; dans le relevé que nous en avons établi, presque tous les organes se trouvent représentés, avec leurs tumeurs les plus communes, comme les plus rares (déciduome).

... Comparant, comme Rouget l'avait fait avant lui, le *glycogène à l'amidon*, et les identifiant pour ainsi dire, Cl. Bernard disait en 1877, dans ses leçons sur le diabète : « Il n'en reste pas moins démontré ce fait capital, qu'il existe une fonction glycogénique chez les animaux, comme chez les végétaux. Nous savons que cette fonction glycogénique est liée intimement, dans les deux règnes, aux phénomènes de développement chez l'embryon, et aux phénomènes de nutrition chez l'adulte, phénomènes qui sont de même nature. De sorte que les points obscurs qui restent encore à éclaircir sont relatifs à la physiologie générale qui embrasse tous les êtres vivants dans son domaine ».

Les faits qui vont suivre viennent à l'appui de la loi pressentie par Cl. Bernard dans les passages rapportés plus haut, et montreront que la fonction glycogénique est une propriété inhérente à l'activité de presque tous les protoplasmas cellulaires, aux différentes époques de la vie; que, par suite, elle ne peut être localisée dans le foie ou dans les muscles.

Déjà, de nombreuses observations nous permettent d'affirmer que, dans toute occasion où les tissus sont sollicités à une nutrition plus active, ils retrouvent cette faculté, qui semblait sommeiller en eux, d'élaborer et de fixer le glycogène. En fait, depuis les premiers temps de la vie embryonnaire, ils ne l'avaient jamais perdue, mais ils n'avaient pas eu l'occasion de la manifester. A l'état pathologique, cette propriété apparaît au contraire dans

une quantité de processus morbides, surtout dans l'ordre des tumeurs, aussi bien dans celles du tissu conjonctif (sarcomes) que dans celles des épithéliums de revêtement, des acini et des trabécules des glandes.

Ainsi cette étude nous permettra d'étendre le domaine déjà si vaste de la glycogénèse, et il y a lieu de s'étonner que, depuis les travaux de Cl. Bernard, les traités de physiologie, d'histologie et d'embryologie, n'aient donné sur cette importante question que des indications élémentaires.

— *Technique à suivre.* — Comment il faut fixer les fragments, les inclure, débiter les coupes dans de bonnes conditions d'examen, enfin conserver les préparations persistantes.

— *Glycogénèse dans les tumeurs épithéliales d'origine ectodermique.* — Sur une préparation dessinée à un très faible grossissement et reproduite en couleur, on peut voir que, dans ses parties périphériques, c'est-à-dire dans la zone d'extension et d'accroissement, l'épithélioma contient une proportion de glycogène plus considérable que dans les autres régions.

— Au niveau des globes épidermiques, la partie centrale, cornée, ne contient aucun vestige de glycogène, tandis que les couches périphériques en sont abondamment pourvues.

— Le glycogène se trouve toujours inclus dans le protoplasma cellulaire, jamais dans le noyau.

— Dans les circonstances, où les tumeurs se développent lentement, d'une façon torpide, en donnant lieu à une réaction locale peu intense, on ne sera pas surpris d'y trouver une très minime proportion de substance nutritive.

A l'inverse, les tumeurs qui, à peine nées, s'exulcèrent et attirent l'attention, contiennent une proportion très notable de glycogène.

— Envahissement des ganglions et glycogénèse dans les ganglions.

— *Quelles sont les modifications que détermine la tumeur dans les tissus voisins?* — Assez fréquemment, au voisinage des tumeurs ectodermiques, les gaines externes des poils, de même que les cellules profondes du corps muqueux de Malpighi, à partir de la deuxième rangée, contiennent des gouttes nombreuses de glycogène. Ces gouttes ont une forme de triangle curviligne, dont le sommet est tourné du côté du derme et la base orientée vers la surface de la peau : cette disposition, se reproduisant sur toutes les cellules, il en résulte un dessin de mosaïque assez régulier.

— Des modifications semblables se produisent au voisinage de tumeurs dont le point d'origine n'est pas dans l'épiderme ou les appareils qui lui sont annexés, en particulier au cours de l'évolution des sarcomes intradermiques. La tuberculose infiltrée, le lupus vulgaire, les inflammations microbiennes de diverses origines ont la même action sur l'épiderme sus-jacent. La surcharge glycogénique de ces parties doit être simplement interprétée, comme la manifestation d'une suractivité nutritive, dans le revêtement épidermique rapproché de la tumeur.

— Les glandes sébacées et sudoripares, les muscles lisses sont moins fréquemment en excitation nutritive.

— Les muqueuses linguale, pharyngée, œsophagienne, laryngée, utérine, dans la région cervicale, présentent quelquefois les mêmes modifications que la peau.

— Le tissu conjonctif entourant les lobes de la tumeur ne change pas d'aspect sous l'action de la gomme iodée.

De cette absence de glycogène, dans les tissus qui soutiennent et séparent les différents lobes d'une tumeur, il résulte que la coloration des travées fibreuses est toujours d'un jaune uniforme, et que, sur ce fond d'une seule teinte, les parties chargées de glycogène tranchent avec une admirable netteté.

— *Importance de la glycogénèse au point de vue diagnostique et pronostique.* — Si l'on a enlevé la tumeur en totalité, il est très facile d'apprécier sa teneur en glycogène.

Si l'on a procédé à une ablation partielle, dans un but diagnostique, il peut se faire que le résultat soit négatif, puisque les différentes parties d'un néoplasme sont d'une richesse très variable en glycogène. Toutefois, quand le résultat est positif, il conserve de ce fait toute sa valeur.

Trois planches en couleur.

La première, à 3 1/2 diamètres, représente l'ensemble d'un épithélioma du cuir chevelu.

La seconde comprend trois figures : 1° une coupe d'une épithélioma du cuir chevelu, sans globes, représenté à 2 diamètres; 2° un détail de globe épidermique vu à 50 diamètres, montrant le glycogène à la périphérie. 3° un détail de la fig. 1 représentée dans la deuxième planche au grossissement de 35 diamètres.

2e Article. — *La glycogénèse dans les tumeurs à épithélium cylindrique.* — Tractus intestinal (estomac, intestin, cæcum rectum). Conduits excréteurs des glandes, muqueuse de l'utérus. Comment on distingue un épithélioma du corps, des lésions de la muqueuse atteinte de métrite.

— Cas particulier du cancer colloïde; pourquoi est-il peu glycogéné?

— A des cancers colloïdes peu glycogénés peuvent correspondre des ganglions infiltrés de cellules épithéliales n'ayant pas encore terminé leur évolution muqueuse. La réaction glycogénique s'y montre alors très accusée.

— L'infiltration glycogénique ne fait jamais défaut dans les cancers du corps de l'utérus. Ici, comme partout, ce sont les parties les plus jeunes qui contiennent les réserves glycogéniques les plus abondantes. Lorsque les couches les plus internes de la tumeur, en contact avec la cavité utérine, sont plus ou moins macérées, aucune différenciation ne s'y produit.

— La réaction peut être positive, sur des fragments de cancers de l'utérus obtenus par raclage.

— Les glandes utérines, au voisinage des tumeurs, ainsi que les glandes utérines, dans les métrites, ne présentent aucune trace de glycogène.

Par suite, il se trouve établi que la valeur diagnostique de la glycogénèse, dans les tumeurs à épithélium cylindrique, est plus facile à apprécier que dans les épithéliomas d'origine ectodermique, puisque, dans ce dernier cas, les glandes annexes de la peau et les portions d'épiderme très rapprochées de la tumeur présentent les signes d'une irritation assez prononcée.

— *La glycogénèse dans les tumeurs des glandes — parotide, ovaire, testicule, mamelle, rein, pancréas.* — Mêmes constatations que pour les épithéliomas à cellules cylindriques.

— Lorsque les tumeurs de la parotide renferment plusieurs espèces histologiques, chacune évolue pour son compte : les épithéliums cylindriques, les épithéliums pavimenteux avec ou sans globes, les éléments du sarcome, ceux du myxome, les cellules cartilagineuses, font chacun une réserve de glycogène plus ou moins abondante, mais dans des régions très distantes l'une de l'autre et sans ordre apparent. — Dans les tumeurs volumineuses, il existe toujours des parties dégénérées qui n'en contiennent pas.

— Les glandes sublinguales, sous-maxillaires, linguales, palatines, etc., ne subissent généralement aucune infiltration. Toutes ces glandes se comportent comme celles de l'utérus et du tube digestif; elles paraissent beaucoup moins faciles à irriter que celles de la peau, où le phénomène n'acquiert d'ailleurs, en aucune occasion, un très grand développement.

La glycogénèse des poils fait seule exception par sa fréquence et son intensité.

— Les cancers de l'ovaire présentent les mêmes particularités.

Quand les masses épithéliales conglomérées donnent à la tumeur

l'aspect pulpeux propre aux encéphaloïdes, la glycogénèse peut être tellement abondante que la forme générale des cellules disparaît sous l'accumulation des gouttelettes et des blocs de glycogène.

Si la tumeur prend la disposition carcinomateuse, le tissu conjonctif reste jaune uniforme, et le glycogène se trouve relégué dans les cellules occupant les espaces interfasciculaires que l'on désignait autrefois sous le nom d'alvéoles cancéreux.

— Presque tous les cancers du *testicule* appartiennent à la variété molle.

L'iode se fixe sur toutes les cellules avec la plus grande énergie, il suit, avec une élection des plus nettes, le contour des tubes, il imprègne fortement les régions les plus riches en cellules et ménage absolument le tissu fibreux.

— Les tumeurs composées ou complexes du testicule se comportent, au point de vue de la glycogénie, comme celles de la parotide.

— Cancer du sein. Il faut distinguer la variété dure (squirrhe) et les variétés molles. Dans les cancers durs, la glycogénèse est limitée, mais elle persiste malgré tout assez longtemps. Si l'on veut avoir quelque chance de la constater, c'est vers la périphérie de la tumeur.

En nous conformant à cette règle, nous avons examiné un certain nombre de cancers du sein et nous pouvons affirmer qu'il en est peu où la glycogénèse manque; il en est par contre certains où elle est aussi marquée que la glycogénèse dans les tumeurs des autres organes.

— Nécessité d'examiner les ganglions envahis ou les tumeurs secondaires à distance, qui souvent donnent des résultats positifs, alors que la tumeur principale ne fournit que des renseignements douteux.

— Toutes les formes de *cancers du rein* renferment beaucoup de glycogène, en particulier les deux variétés dont nous avons donné la description (1892). La réaction se fait aussi bien sur les grosses masses de cancers à épithélium sombre que sur les plus petits nodules des épithéliomas à cellules claires.

Les adéno-épithéliomes isolés du rein présentent la réaction glycogénique dès les premières périodes de leur apparition.

— Rien à dire de spécial sur les tumeurs du pancréas, elles ne se différencient pas de celles des autres organes, sur ce point de physiologie pathologique, remarque d'autant plus intéressante que le pancréas, pas plus que le rein, la parotide ou la mamelle, ne contient à l'état normal aucune trace de glycogène.

— *La glycogénèse dans les épithéliomas primitifs et secondaires du foie.* — Il était encore plus intéressant de savoir comment se comportent les cancers du foie, siège principal de la formation de glycogène, à l'état normal. L'étude de la glycogénèse doit être poursuivie dans les cancers primitifs et les cancers secondaires de l'organe : vu la fréquence de ces tumeurs, cette étude n'offre aucune difficulté.

— Dans plusieurs faits, les cellules étaient littéralement noyées dans les masses glycogéniques, dont les grains étaient comparativement aussi serrés que les particules charbonneuses dans l'anthracose pulmonaire.

Toutes les variétés histologiques de cancer du foie peuvent en contenir.

— Les épithéliomas de la vésicule biliaire ne font pas exception.

On le voit, malgré les conditions défectueuses où l'on se trouve, puisque tous les cancers du foie proviennent d'autopsies, la glycogénèse s'y rencontre à titre de phénomène constant, et même, dans les tumeurs rapidement envahissantes, elle s'y montre aussi développée qu'ailleurs.

Les observations où l'on rencontre peu ou pas de glycogène n'ont, en présence des nombreux faits positifs que nous venons de rapporter, qu'une bien minime importance. On ne devra jamais oublier dans quelles conditions les organes ont été recueillis, il faudra noter avec soin l'époque de l'année où l'autopsie a été faite. On tiendra compte également des maladies intercurrentes qui auront pu troubler le phénomène.

Ainsi, peut-on être certain qu'en présence de tumeurs contenant une quantité moyenne de glycogène, on se trouve toujours au-dessous de l'estimation réelle, et que le coefficient glycogénique aurait été sensiblement plus élevé si la recherche en avait été faite immédiatement avant la mort.

— Étude des adénomes du foie.

— *Que devient le glycogène hépatique pendant la marche extensive des épithéliomas dans le foie?*

Il arrive assez fréquemment que les lobules hépatiques contiennent moins de glycogène que les tumeurs secondaires importées.

« Il faut en conclure que, très probablement, les nodules secondaires de la tumeur, dont l'origine est à l'estomac, à l'intestin, au rectum ou ailleurs, en renferment réellement davantage, ou que ce glycogène possède des qualités de résistance toutes particulières, puisqu'il est soumis, comme celui du foie, aux mêmes causes de destruction. »

— *Absence de glycogène dans le foie, avec glycogénèse très accusée des tumeurs secondaires intra-hépatiques.*

Dans 3 observations (2 cas de cancers primitifs de la tête du pancréas et 1 cas de cancer de l'estomac), avec rétention biliaire par obstruction, les masses secondaires du foie étaient glycogénées et les trabécules hépatiques ne renfermaient pas de glycogène. Or, le glycogène des tumeurs secondaires pouvait être constaté dans les veines portes prélobulaires et les capillaires de la périphérie des lobules.

Le phénomène paraît donc indiscutable : la rétention prolongée de la bile suspend la fonction glycogénique du foie, et, malgré cette action d'arrêt, les tumeurs intra-hépatiques continuent de s'accroître, obéissant aux lois du développement des tissus, que nous avons toujours vu coïncider avec une accumulation de glycogène dans les cellules.

Ce fait inattendu et paradoxal en apparence suffit pour établir, d'une

façon définitive, que la glycogénèse des tumeurs est indépendante de celle du foie.

D'autre part, nous savons, par les travaux de Cl. Bernard, de Rouget et par nos observations personnelles, que les tissus de l'embryon présentent une glycogénèse très marquée en dehors de toute intervention du foie, qui, pendant une longue période, reste inactif.

La glycogénèse est donc une fonction inhérente à toute cellule douée d'une certaine activité nutritive ou proliférative.

— Trois planches en couleur représentant :

1 cancer primitif du rein, 1 épithélioma primitif de la parotide.

1 cancer primitif du corps de l'utérus.

1 cancer secondaire du foie (pancréas primitif), 2 figures; 1 cancer de l'ovaire.

1 fragment de cancer du corps de l'utérus obtenu par raclage.

1 ganglion envahi par un épithélioma à globes épidermiques glycogénés.

3e Article. Il n'est pas indispensable, pour qu'une tumeur épithéliale contienne du glycogène en assez grande quantité, qu'elle provienne de cellules où les mouvements nutritifs soient à l'état normal très accusés, en vue d'une sécrétion ultérieure ou d'une desquamation continue. L'observation nous enseigne que les tumeurs les plus envahissantes prennent racine en tous points des revêtements épithéliaux, abstraction faite de leur activité physiologique antérieure.

En peut-on dire autant des sarcomes?

— *Aperçu sur la structure des sarcomes.* — Les tissus au niveau desquels les sarcomes prennent naissance paraissent à l'état normal dans un parfait état d'équilibre. On n'y remarque aucun phénomène rappelant les sécrétions ou les élaborations cellulaires.

Les tissus fibreux, disposés en membranes (derme, chorion des muqueuses, aponévroses, trames et charpentes organiques des viscères, endothéliums des vaisseaux et des lymphatiques), semblent au repos, les échanges y sont peu nombreux, tandis que, pour les épithéliums de revêtement et pour les glandes, l'activité cellulaire, l'exfoliation, la desquamation, l'élaboration intime et la sécrétion sont des opérations très manifestes à l'état normal.

Néanmoins, les tumeurs d'origine conjonctive sont souvent plus envahissantes et plus riches en glycogène que les épithéliomas.

— Énumération des principales variétés de sarcomes.

— Comparaison des sarcomes avec les divers tissus inflammatoires.

— Par le fait, les sarcomes ne sont pas constitués par des agglomérations quelconques de cellules, dont il suffirait d'étudier la morphologie sans chercher à en connaître le mode de groupement, ils représentent au contraire de vrais systèmes anatomiques, de véritables tissus, dont les éléments primordiaux se retrouvent chez l'embryon ou dans les tissus adultes, et dont la reproduction indéfinie constitue la seule irrégularité.

Or c'est cette prolifération sans arrêt qui appartient en propre aux tumeurs et en caractérise ce que l'on appelle la monstruosité.

— Évolution et métamorphoses des cellules dans certaines variétés de sarcome : sarcomes angioplastiques, sarcomes mélaniques.

— *La glycogénèse dans les sarcomes.* — On peut observer des sarcomes à grosses cellules polyédriques, pâles, chargées de glycogène, dans :

L'*ovaire*, la *parotide*, le derme et le tissu conjonctif sous cutané du cou et de la nuque, les parois latérales de la poitrine, les membres, surtout les membres inférieurs, le mésentère, la voûte palatine.

Il semble même impossible que, dans certains cas, les cellules puissent contenir du glycogène en plus grande quantité. C'est pourquoi il y aurait un intérêt de premier ordre à pratiquer le dosage de cette substance, car, si l'on s'en rapporte aux données premières fournies par l'examen rapide

de la tumeur, on reste sous cette impression qu'elle contient une quantité de glycogène plus considérable que le foie des animaux en pleine activité.

— Les sarcomes à *cellules fusiformes* se rencontrent à peu près dans tous les organes. Le plus habituellement, ils débutent dans le derme, mais nous en avons observé dans la paroi abdominale, le mésentère, la mamelle, le rein, la voûte palatine, la pie-mère et même la langue; partout existait une abondante glycogénèse.

On doit ajouter à ces variétés les *myxo-sarcomes*, *chondro-sarcomes*, les ostéo-sarcomes ou sarcomes ossifiants.

— Sarcomes mélaniques.

— Endothéliomes et sarcomes angiolithiques, — gliomes.

— Sarcomes angioplastiques :

Le glycogène manque au niveau des régions les plus anciennes, c'est-à-dire celles où sont accumulés les globules rouges et la fibrine.

Mais les cellules à noyaux multiples et les réseaux cellulaires situés dans les parties relativement récentes contiennent de grosses gouttes de glycogène. Quant aux cellules hépatiques les plus rapprochées de la tumeur, elles en paraissent à peu près dépourvues.

— Tumeurs d'origine placentaire, *môles hydatiformes* et *déciduomes*. Dans un fait récent, les cordons cellulaires, appartenant à un déciduome qui s'insinuait dans les veines et les sinus utérins, étaient mis en évidence par l'iode; les parois utérines ne présentaient aucune modification.

— Grandes analogies des *lymphadénomes* et des *sarcomes*, au point de vue de leur évolution, de leur développement et de leur tenenr en glycogène.

— Tumeurs complexes.

— *Conclusions générales sur les tumeurs envahissantes.* — Nous rappellerons que les cellules conjonctives présentent, à certaines phases du développement, chez l'embryon, des granulations glycogéniques assez nom-

breuses. Cette constatation, nous l'avons faite sur les cellules de la pie-mère, du péritoine, sur l'endothélium des vaisseaux, et cela, aussi bien dans les membranes dont il vient d'être question que dans les organes de structure plus complexe, comme le tissu pulmonaire.

Plus tard, lorsque les organes ont effectué leur développement complet, les mêmes parties sont dépourvues de glycogène. Cette substance ne réapparaît qu'à l'occasion de certaines irritations pathologiques, mais surtout d'une façon constante, à propos des proliférations excessives des tumeurs.

Par l'ensemble des faits exposés jusqu'ici, il nous semble que la solution du problème biologique, concernant le rôle du glycogène dans les tissus, est en voie d'aboutir. Nous le trouvons en effet dans la plupart des épithéliums, des tissus conjonctifs et des vaisseaux à certaines périodes du développement embryonnaire, puis il disparaît dans les tissus adultes et les tissus au repos, pour réapparaître dans certaines néoplasies, mais tout particulièrement dans l'ordre des tumeurs.

La *glycogénèse* est donc une fonction inhérente à *toute cellule qui se nourrit et se développe d'une façon exagérée, de même qu'à toute cellule qui prolifère et se multiplie démesurément.*

— Sauf de très rares exceptions, la grande majorité des tumeurs se développent dans des tissus adultes, au niveau de cellules nettement différenciées.

On ne saurait trop rappeler en effet que ce qui constitue une tumeur, ce n'est pas une cellule donnée, quel que soit son type histologique, mais un agencement cellulaire correspondant à une évolution anatomique tissulaire, différente sans doute, d'une tumeur à l'autre, mais constante dans chaque variété.

— Développement de ces propositions par des exemples empruntés à l'évolution les tumeurs dans les principaux tissus.

— La question de la spécificité des tumeurs est par là placée sur son vrai terrain. Une doctrine établie sur des faits si nombreux et si précis

est solidement assise : les tumeurs ne sont pas composées de cellules indépendantes les unes des autres et sans lien, mais de groupements cellulaires parfaitement définis.

Deux planches en couleurs représentant :

1 sarcome du testicule vu à un faible grossissement; — 2 des cellules isolées de la tumeur précédente; — 1 chondro-sarcome de la parotide; — 1 déciduome malin; — 1 sarcome développé dans la moelle osseuse du radius; — 1 autre point de la même tumeur à un fort grossissement.

6. — Des Tumeurs

(in *Manuel d'hist. path.* de Cornil et Ranvier, troisième édition,
tome I, 1901, article de 340 pages avec 155 figures dont 61 nouvelles).

Chapitre I. *Définition.* — Il est indispensable de donner des tumeurs une définition qui les comprenne toutes. On les considérait il y a quelques années encore comme des « tissus de nouvelle formation ayant de la tendance à persister et à s'accroître » (Cornil et Ranvier). Cette définition s'applique en effet à quelques-unes de leurs propriétés évolutives les plus importantes; mais, à l'époque où elle fut adoptée, elle englobait certains tissus d'inflammation chronique, les gommes, les tubercules, les productions morveuses. Elle rassemblait ainsi des lésions disparates. Aussi est-il impossible de ranger désormais dans la même classe les néoplasmes et les altérations provoquées par la tuberculose, la syphilis, la morve ou toute autre maladie spécifique.

— En général, il est vrai que les tumeurs, même bénignes, ont tendance à persister à s'accroître, tandis que les néoplasies inflammatoires, dans leurs formes prolongées ou chroniques, subissent, le plus ordinairement, la fonte purulente ou caséeuse, la désintégration moléculaire, suivies de l'élimination et de la résorption des produits....

Si les inflammations chroniques se comportaient toujours de la sorte, la définition précédente pourrait être conservée. Mais il existe de nombreuses exceptions, un assez grand nombre d'affections microbiennes ou parasitaires, conduisant ainsi que nous l'avons vu précédemment (voir Inflammation), à des hyperplasies fibreuses persistantes, donnant, à l'œil nu, l'impression de véritables tumeurs. Cependant, leurs caractères histologiques les en différencient; les tissus conjonctifs, qui résultent de l'adjonction incessante à la masse principale de foyers nouveaux d'inflammation chronique, n'offrent jamais, dans ces néoformations, la disposition que l'on rencontre dans les néoplasmes conjonctifs vrais, *dans les sarcomes*....

Cet exemple, choisi parmi tant d'autres, démontre que la *persistance* des tissus néoformés et leur *accroissement*, pendant une période dont il est impossible de fixer les limites, peuvent se rencontrer dans certaines variétés d'inflammations spécifiques et sont par suite insuffisants pour les différencier des tumeurs....

Mais, à les bien considérer, dans leur évolution et leur développement, les tumeurs correspondent toujours à un groupement de cellules, ou à un groupement de tissus, dont les dispositions analogues se retrouvent dans les organes et les tissus normaux....

D'où la définition : Les tumeurs sont des néoformations irrégulières assez souvent désordonnées, mais qui rappellent toujours, par l'agencement et le groupement de leurs cellules, les organes et les tissus d'où elles dérivent.

En outre, plus que les autres néoformations, les tumeurs montrent la tendance à persister et à s'accroître aux dépens des organes qu'elles envahissent, mais en reproduisant toujours le même type anatomique.

Par ces caractères spéciaux, elles se séparent absolument des autres production morbides,

Classification. — La distinction des tumeurs entre elles, ne pouvant se faire que d'après leurs caractères histologiques, c'est à l'histologie seule qu'il faut s'adresser pour établir une classification.

— Si l'étude de la morphologie cellulaire n'autorise pas de conclusion ferme sur la gravité que présentent les tumeurs, la connaissance de quelques-unes de *leurs propriétés biologiques* (karyokinèse, glycogénèse) permet au contraire d'arriver à ce résultat. On ne peut d'ailleurs apprécier ces particularités que sur des tumeurs fraîches et en pleine activité.

— Laissant de côté l'ancienne théorie de Virchow et la classification de Remak, il faut se demander comment se développent réellement les tumeurs.

— Nous avons défendu, en 1901, la théorie du *développement local* aux dépens des cellules adultes considérées sur place, dans chaque organe.

A propos des épithéliomas ectodermiques nous disions :

« Soit un épithélioma de la lèvre. On le voit débuter par une saillie à peine appréciable, et, si l'ablation en a été faite de bonne heure, on peut remarquer, sur des coupes perpendiculaires à sa base d'implantation, l'élargissement des prolongements interpapillaires du corps muqueux de Malpighi; ceci revient à dire que, dans les premières phases de l'évolution du cancer, les travées épithéliales néoformées conservent leurs c nnexions avec les stratifications épidermiques sus-jacentes. A l'examen le plus minutieux, on n'observe dans ces blocs de cellules nouvelles aucun élément étranger, aucune cellule épithéliale d'un type différent soit adulte, soit embryonnaire. Il n'y a pas discontinuité entre les cellules de la profondeur et les cellules superficielles, les *premières dérivent manifestement des secondes.* Elles présentent d'ailleurs les mêmes caractères histologiques, exagérés parfois. »

Rejetant, à cause de cela, la théorie de Cohnheim et celle de Bard, « *nous pensons au contraire que l'on peut vérifier sans peine la loi du développement local, sur toute l'étendue du système tégumentaire, à condition de recueillir des tumeurs de petit volume et peu de temps après leur apparition* ».

Et, à propos des épithéliomas des muqueuses (estomac, intestin, rectum).

« Chacun de ces stades est indiqué sur les préparations histologiques, car on trouve les unes à côté des autres des glandes à différents degrés d'altération. *On devra remarquer en effet que les perturbations nutritives précédant la disposition en épithéliomas se répartissent sur un certain nombre de glandes à la fois et non sur une seule. L'impulsion une fois donnée s'étend à toute une région, dont les dimensions sont appréciables à l'œil nu. Lorsque le noyau cancéreux a acquis un certain volume, le mouvement de propagation excentrique semble prendre fin, tandis que l'accroissement se fait en profondeur, suivant des règles que nous étudierons plus tard.* »

De sorte qu'il n'existe réellement aucune difficulté à constater la naissance d'une tumeur *au niveau d'une surface libre*, car la continuité des tissus qui relient les végétations profondes de la tumeur aux parties superficielles est tout à fait évidente; c'est ainsi que l'on aura la preuve manifeste du développement local des épithéliomas, aux dépens des cellules de revêtement, sur toute la longueur de l'œsophage, de l'uretère, de la vessie, des bronches, des organes creux, conduits excréteurs ou réservoirs.

L'étude des épithéliomas développés dans la masse même des glandes présente au début un peu plus de difficulté, mais elle est assez vite résolue.

— Par exemple, dans la mamelle, le rein, le testicule, la parotide, le pancréas et même le foie.

— Développement des épithéliomas aux dépens des papillomes, adénomes, kystes et toutes tumeurs à plusieurs tissus.

— La démonstration du développement local, est plus difficile à faire pour les sarcomes et les lymphadénomes; on comprend pour quelle raison : c'est que les sarcomes sont des tumeurs prenant racine dans la trame même des organes, c'est-à-dire loin des surfaces libres.

— La généralité de cette loi, que presque tous les néoplasmes reconnaissent une origine locale aux dépens d'éléments préexistants, et se forment avec le concours de cellules adultes, ne doit pas faire perdre de vue qu'il existe certaines tumeurs dont le développement reconnaît une genèse différente.

Il en est ainsi des tumeurs complexes dites tératoïdes, dans lesquelles on rencontre, à l'état de prolifération accentuée, des tissus qui n'appartiennent pas normalement à l'organe considéré. On est surpris de trouver ainsi du cartilage, des muscles, des travées ossiformes, quelquefois des éléments nerveux, dans une glande telle que le testicule et l'ovaire.

Dans ces conditions, les hypothèses d'*inclusion fœtale*, d'enclavement de tissus ou de débris blastodermiques, de parthénogénèse, ne peuvent être écartés sans discussion.

Mais on remarquera que cette dernière classe de néoplasmes est de toutes la moins importante, si l'on veut bien entendre par là qu'elle contient relativement aux autres groupes un nombre restreint d'observations.

Il est alors possible, tout en faisant quelques réserves sur la genèse de ces curieuses tumeurs, de proposer pour les autres une classification simple, basée aussi exactement que possible sur leurs caractères histologiques essentiels.

— Suit la classification.

Chapitre II. *Évolution générale des tumeurs, caractères communs. Généralisation.* — Ainsi, les tumeurs dérivent presque toutes de cellules adultes *préexistantes*, dont la tendance est, non de s'isoler, mais de rester unies.

Elles édifient ainsi des systèmes histologiques, des groupements cellulaires plus ou moins réguliers, toujours distincts des organes normaux, mais très reconnaissables cependant à leurs caractères. Les cellules néoformées vivent en effet en colonies distinctes, formant de véritables fédérations.

Les éléments d'une tumeur ne sont donc jamais complètement indépen-

dants, leur union, dans les édifications les plus anormales, paraît être une des conditions nécessaires à leur développement.

La vie des cellules, dans les tumeurs, se sépare ainsi dès le début de celle qui est particulière aux vrais parasites unicellulaires, tels que les coccidies, quelquefois groupées et réunies en amas, mais vivant habituellement séparées les unes des autres. Lors même que les coccidies se touchent, elles n'ont pas de lien solide; or c'est là, il ne faut pas l'oublier, un des caractères du vrai parasitisme.

— Accroissement.

Les cellules épithéliales, une fois en mouvement, gagnent rapidement les couches sous-muqueuses, comme si elles voulaient s'éloigner de leur centre d'origine.

Dans tous les épithéliomas, le fait est frappant, les cellules semblent avoir d'autant plus d'activité qu'elles vivent dans des tissus ou des organes d'une structure essentiellement différente des parties qu'elles ont abandonnées.

— Accroissement périphérique par noyaux erratiques. — Rôle des vaisseaux (lymphatiques, veines, artères), etc.

— Modifications des cellules dans les tumeurs.

A. Multiplication des noyaux dans les tumeurs. Karyokinèse, Bourgeonnement, etc.

B. La glycogénèse dans les tumeurs (voir page 154).

— Discussion de la théorie parasitaire des tumeurs.

Il n'existe peut-être pas de discussion plus difficile à suivre que celle qui a trait à l'origine parasitaire des tumeurs, c'est que, à tout moment, elle change d'objet. A peine l'attention est-elle attirée sur une forme cellulaire considérée comme caractéristique, que, peu de temps après, on la

voit abandonnée. L'histoire des variations et des fluctuations de cette doctrine comporte un nombre considérable de travaux, dont aucun, malheureusement, n'a apporté la lumière complète. Les formes nouvelles se succèdent les unes aux autres, sans aucun profit.

— D'ailleurs, les partisans de la doctrine parasitaire ne se dégagent jamais de cet *a priori* que le parasite est toujours situé à l'intérieur de la cellule. Pour avoir l'explication de cette idée fixe, il faut remonter aux origines de la théorie et l'on verra, comme Fabre Domergue l'a d'ailleurs fait remarquer dans une étude des plus documentées, *que le parasitisme des néoplasmes est né d'une erreur d'interprétation.*

Neisser, en effet, le premier, soutint la nature parasitaire de l'acné varioliforme. Il serait possible que cette lésion reconnût une origine microbienne, mais la question n'est pas là. Rappelons que Neisser considéra comme parasites les corps ovoïdes ou oviformes qui ne sont autres que des cellules en métamorphose vitreuse.

Il suffit, pour s'en convaincre, de colorer des coupes d'acné varioliforme au moyen du picrocarminate d'ammoniaque, et l'on observera, de la partie profonde des bourgeons épithéliaux jusqu'à l'orifice du cratère autour duquel ces bourgeons sont disposés, des cellules dont les altérations augmentent progressivement.

Tout d'abord, le noyau est encore visible. Dans les couches situées immédiatement au-dessus, il pâlit légèrement; en même temps, l'un des côtés de la cellule est obscurci par une substance vitreuse, hyaline, qui masque le protoplasma et gagne peu à peu tout le corps cellulaire, y compris le noyau.

D'abord colorée en rose jaunâtre, la substance apparaît de plus en plus jaune et, vers la surface, la coloration jaune est identique à celle des couches épidermiques les plus superficielles.

Au niveau de la partie moyenne, les cellules ovoïdes, serrées les unes contre les autres, analogues à des corps oviformes, mais ne contenant

aucune trace d'éléments figurés, sont maintenues dans un réseau filamenteux chargé de granulations d'éléidine.

La succession régulière des couches de coloration différente indique qu'il s'agit là d'une forme spéciale de transformation cornée et qu'en tout cas, ce qui avait été considéré comme parasites par Neisser, ce sont les cellules elles-mêmes.

— D'ailleurs, chez les vertébrés et les invertébrés, jamais les hématozoaires, les sarcoporidies, les myxosporidies, les microsporidies ni les grégarinides ne donnent lieu à la production de néoplasmes. (Fabre-Domergue).

Et cependant c'est sur ces notions incertaines que s'est développée la théorie parasitaire.

La nature parasitaire des corps trouvés par Pfeiffer, Darier et Wickham, Vincent, Hache, Korotneff a été fortement contredite par Borrel, Fabre-Domergue, Thin, Duplay et Cazin, Török, Pilliet, Petersen, Metchnikoff et nous-même.

De l'ensemble de ces travaux critiques, il résulte que les cellules à double contour, présentant l'aspect de coccidies, sont des cellules épidermiques, au même titre que les autres, et qu'elles dérivent des cellules malpighiennes par une série de métamorphoses identiques à celles que l'on observe dans la kératinisation normale.

On remarquera que, dans les épithéliomas malpighiens, les coccidies présumées occupent, dans le globe épidermique, considéré comme l'expression la plus caractéristique de ces épithéliomas, le centre de figure. Nous pouvons expliquer pour quelle raison : les cellules dites coccidiennes ne sont autres que des cellules en kératinisation, occupant presque toujours le centre de la masse épithéliale, puisque ce stade est un de ceux qui précèdent la transformation cornée complète.

Il en résulte que ces parasites auraient la propriété de provoquer la formation d'évolutions épithéliales, en vivant au contact, non des cellules les

plus jeunes et les plus actives, mais des éléments les plus altérés. Comme influence directrice c'est quelque peu paradoxal.

Depuis quelques années d'ailleurs, Darier est complètement revenu sur sa première opinion.

— A propos des corps d'Albarran, de Nœggerath, de J. Clarke, etc., nous disions : Il suffit en effet de suivre les modifications que subissent les cellules de l'organisme en milieu humide, et tout spécialement les cellules épithéliales, pour comprendre les aspects si variés qu'elles présentent dans certains cas.

Quant aux parasites intra-protoplasmiques et intra-nucléaires de Thoma, Nils Sjöbring, Foa, Soudakewitch, Podwyssotski, Sawtchenko, Burchardt, Ruffer, Walker, Plimmer, Borrel, Nœggerath, J. Clarke, Nepveu, etc., ils correspondent à des vacuoles remplies ou non de produits de sécrétion, à des encapsulements de cellules, à la dégénérescence hyaline, à la production de cellules endogènes, au bourgeonnement excessif des noyaux, aux dégénérescences multiples des noyaux, des nucléoles et de toutes les parties qui interviennent dans la division cellulaire, etc.

La complexité des figures est parfois extrême.

Une cellule mère qui contient plusieurs cellules filles offre, en effet, des aspects si variés (déformation des cellules et des noyaux par pression réciproque, débris de chromatine à tous les degrés d'altération, provenant des noyaux bourgeonnants ou arborescents, dégénérescence hyaline et colloïde partielle ou générale des protoplasmas, des noyaux et des nucléoles), que l'analyse en devient presque impossible à faire.

La variabilité des aspects est justement une des plus grosses objections que l'on puisse faire à la théorie qui admet l'origine parasitaire de ces transformations.

Inversement, dans un organe profondément modifié par un processus d'irritation aigüe ou chronique, les coccidies se reconnaissent, sans méthode de coloration particulière.

— Sawtchenko, au congrès de Kazan (1899), paraît abandonner l'idée des coccidies pour s'arrêter à celle de levures probables, aussi disions-nous : « L'auteur ne peut donc, en se basant sur la morphologie seule, affirmer ou nier l'origine lévurienne du cancer, il reste malgré tout convaincu que les corps décrits par lui sont des parasites qu'on arrivera à cultiver. Cette théorie se rapproche de celle défendue par San Felice. Encore un pas de plus, quittant le parasitisme animal (coccidies), et passant des levures aux blastomycètes, nous reviendrons aux bactéries. »

Les théories les plus opposées sont en effet recevables pour les partisans de l'origine parasitaire des tumeurs, aussi est-il impossible de les atteindre, puisqu'ils changent constamment l'objet de la discussion.

Enfin, le parasite pourrait vivre en dehors de la cellule et agir à distance : cancer de la vessie consécutif à l'irritation produite par les œufs de Bilharzia (Albarran et Bernard).

Si la théorie parasitaire entre dans cette voie, tout peut lui servir. Autant dire que toute irritation, de quelque nature qu'elle soit, crée les conditions indispensables à la prolifération des tumeurs. Le parasitisme devient indifférent, c'est tout au plus une cause occasionnelle. On admettra par exemple l'influence du bacille de la tuberculose, lorsque l'épithélioma fait suite au lupus ; d'un microbe banal, lorsqu'à un ulcère de jambe succédera un cancroïde ; d'une mycose quelconque, si, au niveau d'une ulcération linguale, vient à se développer un cancer. On pourrait multiplier les exemples, le parasitisme ne présente plus alors aucun intérêt. L'action décisive sur les cellules pourrait tout aussi bien provenir d'une irritation d'ordre physique ou chimique (cancer des ramoneurs, cancer des fumeurs, etc.), de traumatismes répétés : épithélioma développé au niveau d'un moignon d'amputation soumis à des pressions continues.

D'autre part, les objections indirectes à la théorie parasitaire ont, ainsi que nous l'avons plusieurs fois exposé, une très grande valeur, puisque tout parasite repousse les tissus ou les détruit, mais ne provoque jamais

d'évolution tissulaire continue. Cette règle est sans exception, non seulement pour les parasites qui vivent à distance des cellules, mais aussi pour ceux qui les envahissent ou sont incorporés par elles (bactéries, coccidies, levures, etc.)

Chapitre III. *Tumeurs en particulier.*

— A. *Tumeurs formées uniquement de cellules connectives ou endothéliales : sarcomes, endothéliomes*

Il faut actuellement réserver la désignation de *sarcomes* à la série des néoplasmes développés aux dépens des formes les plus simples des tissus conjonctifs et vasculo-conjonctifs. On pourrait les appeler conjonctivomes ou connectivomes.

Les sarcomes proviennent de cellules adultes, et non de cellules embryonnaires, déposées dans nos organes à l'état d'inclusions. Mais, ainsi que dans la plupart des tumeurs, l'agencement des cellules n'est pas orienté en vue de l'édification de tissus définitifs et complets; il aboutit au contraire à la formation de tissus se reproduisant sans cesse sous la même forme élémentaire, et vivant indépendants des parties qui les entourent.

En fait, les sarcomes représentent des tumeurs aussi nettement individualisées que les épithéliomas; comme dans ceux-ci, les variétés cellulaires sont assez nombreuses, mais il est deux caractères leur appartenant en propre : 1° les cellules qui entrent dans leur constitution se retrouvent dans les différentes variétés des tissus connectifs adultes ou embryonnaires; 2° ces tumeurs édifient les vaisseaux destinés à leur nutrition et conservent toujours avec eux les connexions les plus intimes.

Pour cette raison il est possible de définir les *sarcomes : Des tissus formés par l'agglomération de cellules connectives, toujours régulièrement ordonnées par rapport aux axes vasculaires qui les traversent.*

Cette relation nous paraît établie depuis longtemps. Elle a été également défendue par Pilliet.

Ainsi, dans notre pensée, la conception du sarcome est entièrement différente de celle donnée par la plupart des histologistes, qui, sans insister sur le rôle des vaisseaux dans le développement de la tumeur, assimilent les sarcomes à de simples tissus embryonnaires (Virchow, Ziegler, Bard) ou à des tissus conjonctivo-vasculaires incomplètement développés (Rindfleisch).

— En quoi les bourgeons charnus et les tissus de réaction inflammatoire diffèrent des sarcomes.

— Dans les sarcomes, les cellules immédiatement en contact avec le sang sont-elles identiques aux cellules endothéliales? autrement dit, les sarcomes peuvent-ils être assimilés aux endothéliomes prenant naissance au niveau du revêtement interne des vaisseaux et des capillaires? Cette hypothèse est plausible, mais difficile à établir, pour les motifs que nous avons indiqués plus haut.

C'est que, autant il est facile de suivre les modifications d'une muqueuse ou d'un revêtement épithélial de surface, autant il est difficile de mettre en évidence les modifications initiales des capillaires en plein tissu conjonctif.

Que le point de départ des sarcomes soit au niveau des endothéliums ou des cellules propres du tissu conjonctif, il n'en est pas moins démontré qu'ils édifient fréquemment des vaisseaux à parois distinctes, comme on l'observe dans le développement des tissus connectifs normaux.

Étude des différentes variétés de sarcome, en insistant particulièrement sur les 3 suivantes : sarcome névroglique; sarcome mélanique; sarcome angioplastique : avec 9 figures nouvelles.

Chapitre IV. *Tumeurs formées par des tissus définis* (*histioïdes*). — 1. Myxomes. — 2. Fibromes. — 3. Lipomes. — 4. Chondromes avec plusieurs variétés : chondromes ostéoïdes, fibro-chondromes ossifiants, chondro-myxo-sarcomes, etc. — 5. Ostéomes. — 6. Myomes. — 7. Névromes. — 8. Lymphangiomes — avec 9 figures nouvelles.

Chapitre V. *Tumeurs formées uniquement de cellules épithéliales. Épithéliomes.* — A. Épithéliomas pavimenteux; — B. Épithéliomas à cellules cylindriques; — C. Épithéliomas glandulaires.

Les deux premières catégories d'épithéliomas comprennent un assez grand nombre de tumeurs nettement caractérisées, développées aux dépens des épithéliums de surface et de revêtement; mais elles laissent de côté une quantité notable d'épithéliomes prenant naissance dans les organes profonds.

Il est d'ailleurs des tumeurs de transition. Ainsi, à côté des épithéliomes pavimenteux stratifiés, donnant lieu à la production de globes épidermiques ou de travées épithéliales, composées de cellules certainement unies par des filaments d'unions, s'en rencontrent d'autres où cette disposition manque. Tels sont, par exemple, certains épithéliomes nés au niveau des dermo-muqueuses et, à plus forte raison, ceux qui prennent naissance à la surface de la vessie, de l'uretère et du bassinet. Les cellules sont unies par un ciment amorphe sans fibrilles.

Les tumeurs primitives débutent souvent par de simples hypertrophies papillaires, puis les épithéliums gagnent la profondeur.

Peu à peu, ils s'insinuent entre les faisceaux musculaires et, au lieu de former des globes épidermiques ou des travées largement anastomosées, comme dans les exemples cités plus haut, se disposent au contraire en petits amas, dissocient les faisceaux du tissu conjonctif et présentent assez souvent la disposition carcinomateuse.

De même pour les épithéliomes cylindriques. Le type de la tumeur reste assez pur, lorsqu'on n'envisage que ceux dont l'origine se retrouve au niveau des épithéliums cylindriques de revêtement, ceux qui tapissent les muqueuses et les conduit excréteurs de certaines glandes. Et encore, convient-il de distinguer. Car il est rare de voir les épithéliomes, nés dans la profondeur des glandes utérines, ressembler à ceux que l'on observe sur toute la longueur du tube digestif.

On peut faire une remarque analogue à propos des tumeurs à épithélium cylindrique développées dans l'épaisseur de la mamelle.

L'enroulement et l'inflexion des tubes, la morphologie générale des franges, dont les cavités sont parfois sillonnées, varient en effet d'un organe à l'autre. Cependant, toutes ces variétés peuvent être reconnues par un histologiste habitué à ce genre de recherches, avec la même facilité que peuvent être distinguées par un botaniste des plantes en apparence très voisines les unes des autres.

Cette remarque ne saurait mieux s'appliquer qu'à la troisième catégorie des tumeurs, que nous désignons, faute d'un meilleur terme, sous l'appellation d'*épithéliomes d'origine glandulaire*.

Aucune description ne peut donner une idée satisfaisante des formes si diverses qu'affectent les épithéliomes développés dans la profondeur des glandes. Les multiples aspects sous lesquels se présentent ces tumeurs ne peuvent être exactement appréciés qu'à la suite d'une étude longtemps poursuivie.

Il existe à ce point de vue une série de cancers particuliers à l'estomac, au foie, au rein, au pancréas, aux capsules surrénales, à la glande thyroïde, à l'ovaire, au sein, aux glandes salivaires.

Le fait que ces tumeurs sont étudiées à propos de la pathologie des organes en particulier ne justifie pas que, dans la plupart des traités, elles soient exclues de la description générale des épithéliomes.

Il est impossible de se faire une idée exacte de l'histogenèse des tumeurs, si l'on en restreint la description aux seuls épithéliomes stratifiés et aux épithéliomes cylindriques.

— Les types fondamentaux pouvant servir de base à la constitution histologique des tumeurs et à une classification se trouvent par suite plus nombreux qu'on ne l'aurait cru tout d'abord. La grande variété de ces types consacre la doctrine de l'indépendance et de l'autonomie de ces néoforma-

tions, desquelles les travaux modernes cherchent en vain à rapprocher les réactions provoquées par les parasites.

C'est dans les épithéliomes développés dans les glandes que l'on trouve la plupart des tumeurs qui reproduisent la disposition anciennement décrite sous le nom de *carcinome alvéolaire*.

Elle est rare, au contraire, dans les épithéliomes pavimenteux et les épithéliomes à cellules cylindriques. Toutefois, cette remarque n'est juste que pour les parties centrales des tumeurs, dans les points où les cellules ont terminé leur évolution. A la périphérie, l'aspect change. On voit les cellules s'engager comme à la filière, en séries peu nombreuses, et souvent sur une seule ligne, dans l'écartement des faisceaux fibreux. L'image est plus démonstrative encore, lorsque les cellules dissocient les fibres musculaires. L'étude des épithéliomes de la langue, de la vessie, pour les épithéliomes pavimenteux, celles des cancers de l'estomac et de l'utérus, pour les épithéliomas cylindriques, peuvent servir d'exemple. Cette apparence, avons-nous dit, n'est souvent que temporaire, elle se modifie à mesure que la tumeur évolue.

Elle est fréquemment observée, au contraire, dans les épithéliomes des glandes, où l'on voit les acini et les trabécules glandulaires entrer en jeu.

Dans cette nouvelle série de tumeurs, les épithéliums forment des groupements de dimensions plus restreintes, comme on le voit dans un grand nombre de néoplasmes nés dans le pancréas, le foie, la parotide, les culs-de-sac des glandes de l'estomac et surtout la mamelle.

Sur une coupe, examinée à un faible grossissement, on constatera la disposition d'amas assez réguliers de cellules, d'importance à peu près égale, dans les interstices des faisceaux du tissu conjonctif. Pourquoi cette apparence, sinon parce que les cellules ont conservé dans leurs déplacements la propriété de se disposer en petits groupes, rappelant les acini ou les trabécules glandulaires d'où elles proviennent.

Il semble que, cette édification à peu près réalisée en un point, la prolifé-

ration cellulaire prenne fin d'elle-même et qu'une nouvelle fédération cellulaire ne puisse se développer avec énergie qu'à une certaine distance.

— Voir l'envahissement des muscles par le cancer du sein.

L'alvéole cancéreux se trouve limité par la substance musculaire, avant de l'être par le sarcolemme et le tissu conjonctif.

— Discussion de l'ancienne conception du carcinome d'après Virchow, Cornil et Ranvier, et de l'expression, abandonnée aujourd'hui, de *fibrome alvéolaire*.

— L'aspect ovalaire ou ovoïde, régulièrement circulaire ou très irrégulier, quelquefois réduit à l'état de fente plus ou moins allongée, peut donc se rencontrer indifféremment. Il est manifeste que les faisceaux connectifs restent appliqués sur les amas cellulaires, en suivant exactement leurs contours, et que *la conformatiom de l'alvéole est déterminée par* l'agencement des cellules épithéliales.

Lorsqu'on prend soin de colorer les préparations avec l'hématoxyline et l'éosine, on limite d'ailleurs, sur les parois des alvéoles, des éléments à protoplasma très mince, à noyau ovoïde, saillant dans la cavité : ce sont les cellules plates du tissu conjonctif, très distinctes des éléments contenus dans la cavité alvéolaire.

Il est donc bien entendu que la cavité appelée alvéole dans le cancer n'est que l'espace limité par les fibres du tissu conjonctif, plus ou moins disjointes par les cellules épithéliales.

Les cellules épithéliales déplacées obligent donc en quelque sorte le tissu conjonctif à se modeler sur elles.

— La répartition, en parties proportionnelles, des épithéliums et du tissu conjonctif communique aux tumeurs transplantées une telle ressemblance avec la tumeur initiale, qu'elles ont reçu autrefois, avec raison, la dénomination d'hétérotopies glandulaires.

Suivant le nombre des cellules et l'abondance du stroma, nous avons déjà distingué deux variétés importantes de tumeurs épithéliales : 1° le

squirrhe ou cancer fibreux, cancer à marche lente, et l'encéphaloïde, cancer mou, à stroma délié, dont l'évolution est plus rapide.

La répartition des cellules, ainsi que les modifications subies par elles, caractérisent une troisième variété non moins importante d'épithéliomes, l'épithélioma muqueux ou colloïde.

L'aspect colloïde est dû à la sécrétion d'un mucus qui, dès le début, possède des propriétés chimiques spéciales ou qui, à peine épanché, se transforme en une matière concrète et peu altérable.

Chapitre VI. *Tumeurs composées.* — Elles comprennent des tumeurs à deux tissus, *connectives* et *épithéliales* : *papillomes; polypes glandulaires; adénomes; kystes.*

Des premières tumeurs, toutes bien connues, il n'y a qu'à distinguer les *adénomes*, dont certaines variétés sont encore incomplètement étudiées.

On doit distinguer en particulier, à côté des adénomes acineux et des adénomes tubulés à cellules cylindriques, des tumeurs plus importantes, ce sont les *adénomes complexes*.

Toutes les glandes peuvent, en effet, être le siège de formations adénomateuses. Le foie, le pancréas, le rein, les capsules surrénales, la prostate sont les organes où ces transformations présentent le plus d'intérêt.

Ce fait que, dans la plupart des glandes dont il vient d'être question, les adénomes s'isolent et s'enkystent, démontre que les cellules qui entrent dans leur constitution sont déjà déviées de leur type normal. Aussi observe-t-on des adénomes hépatiques, dont le volume s'accroît indéfiniment jusqu'à envahir les vaisseaux des espaces portes, l'*adéno-épithéliome* est constitué.

Plusieurs de ces tumeurs, celles du foie et du rein, forment en particulier, à l'intérieur des gros vaisseaux qu'elles envahissent, des bourgeons à extrémités mousses et arrondies n'adhérant pas aux parois. Dans les veines de gros calibre (veine porte, veines sus-hépatiques, veines rénales) les masses néoformées ont alors la disposition en battant de cloche.

Quand on examine les bourgeons intra-veineux, on voit que, non seulement ils contiennent des cellules épithéliales groupées d'une façon caractéristique, mais *aussi du tissu conjonctif et des vaisseaux.*

L'adénome et l'adéno-épithéliome ne sont donc pas des tumeurs uniquement épithéliales. Malgré cela, et constituées ainsi que nous venons de le dire, elles présentent la propriété de perforer les veines et d'envahir les tissus.

La présence de tissu conjonctif et de vaisseaux propres permet de distinguer toujours les adéno-épithéliomes des épithéliomes proprement dits, ceux-ci n'ayant qu'un *stroma d'emprunt,* celui de l'organe ou du tissu dans lequel ils se développent.

Chapitre VII. *Tumeurs complexes ou tumeurs à tissus multiples.* — Les tissus de la série conjonctive se combinent souvent deux à deux, quelquefois en plus grand nombre ; enfin, ils peuvent s'unir aux différentes variétés d'épithéliomes pour constituer des tumeurs d'une complexité plus grande encore.

Les descriptions précédentes nous ont montré la fréquence des associations fibro-sarcome, myxo-sarcome. Il existe aussi les combinaisons : fibro-myxo-sarcome, fibro-myxo-chondrome, fibro-myxo-chondro-sarcome ou ostéo-sarcome, etc.

Les épithéliomes unis aux formes précédentes constituent des tumeurs solides ou des tumeurs kystiques, celles-ci provenant d'une évolution kystique spéciale des épithéliums inclus, d'où les cysto-sarcomes et les cysto-myxo-sarcomes, etc.

Enfin, la multiplicité des tissus peut être telle que, pour dénommer la tumeur, l'énumération des variétés précédentes ne suffirait pas. En pareille circonstance, il vaut mieux s'en tenir à l'expression : tumeurs à *tissus multiples*, tout en donnant, au cours de la description, l'énoncé des différentes parties qu'elle renferme...

— Revenons aux tumeurs à tissus multiples. On peut faire à leur sujet une remarque importante, c'est que, dans la très grande majorité des cas, les tissus composants n'ont pas l'air de s'influencer par contact; ils se développent au voisinage les uns des autres, plus ou moins rapidement sans doute, mais sans se contrarier et comme s'ils évoluaient isolément. Il doit donc arriver que, tout l'effort des tissus composants étant donné en un point, le développement s'y arrête pour se poursuivre ailleurs.

— Il s'agit bien là du développement simultané de tissus différents et non de l'action d'un tissu sur l'autre, encore moins de la substitution d'un tissu à l'autre.

Tandis que les épithéliomes constatés dans la mamelle, le testicule et le rein, sont presque constamment à cellules cylindriques, cubiques ou caliciformes, on peut trouver en outre, dans la parotide, des épithéliomes pavimenteux avec formations de globes épidermiques.

Les tumeurs à tissus multiples peuvent persister pendant une période assez longue sans que l'agencement des différentes parties soit sensiblement modifié. Cependant, lorsque l'accroissement de ces néoplasmes s'accentue et que la généralisation est imminente, l'un des tissus conjonctif, épithélial ou cartilagineux, prend seul part à l'invasion des organes.

— Les variétés les plus rares de sarcome peuvent se trouver associées aux épithéliomes pour constituer des groupes particulièrement curieux. Ainsi peut-on voir juxtaposés, dans la même tumeur, le sarcome angioplastique et l'épithéliome, représentés par des tubes tapissés d'une seule rangée de cellules cylindriques ou par des masses épithéliales pleines.

— Dans ces tumeurs se manifeste cette influence locale ou régionale sur laquelle nous avons à plusieurs reprises insisté, et qui se traduit par des végétations caractéristiques.

La notion de région est donc aussi importante à relever que la nature de l'organe, comme on peut en juger par l'analogie que présentent les tumeurs

de la parotide et de la région parotidienne, avec celles des territoires les plus voisins, fente sphéno-maxillaire et arrière-pharynx.

On voit, par cette indication, que la répartition des tissus dans les tumeurs complexes n'est pas livrée au hasard et que, s'il n'est pas actuellement possible de trouver l'origine de tous les tissus composants qui entrent dans la constitution de chacune d'elles, cette recherche est possible, au moins dans quelques circonstances.

Cylindrome. — Dans le groupe des tumeurs à tissus multiples, le *cylindrome* se distingue par des caractères très particuliers.

Ce serait un épithéliome alvéolaire, avec envahissement myxomateux (Malassez).

— Le tissu conjonctif paraît appartenir à la région où le cylindrome se développe, comme le démontre la technique suivante que nous recommandons et qui consiste à traiter les coupes par la *thionine*; on remarque alors :

1° Que les tubes épithéliaux sont isolés dans un tissu conjonctif assez dense (disposition dite carcinomateuse), et présentent des épithéliums colorés en bleu foncé. Immédiatement en dehors d'eux se voit une bague de tissu conjonctif dessinant exactement le contour de la masse épithéliale.

La thionine lui communique une coloration rouge vineux caractéristique, rappelant la teinte que prend, sous l'action du violet de Paris, la substance amyloïde. Plus en dehors, le tissu conjonctif apparaît, avec une teinte bleu pâle uniforme, en large étendue.

Dans les régions où l'envahissement des tubes par le tissu conjonctif modifié s'effectue, les bourgeons qui dépriment et repoussent les tubes épithéliaux, ainsi que les prolongements qui dissocient jusqu'au centre les travées épithéliales, présentent la même coloration rouge vineux. Ces prolongements et ces bourgeons sont d'ailleurs reliés aux bagues et aux anneaux de tractus conjonctifs, dont la teinte est identique. Cette disposition démontre l'origine de ces prolongements.

2° Lorsque la tumeur est entièrement constituée et semble parvenue à son développement complet, les blocs translucides sphériques ou ovoïdes, sur lesquels se moulent les cellules épithéliales, présentent, sous l'influence de la thionine, la même réaction chimique que les prolongements et les bagues dont il a été question précédemment, c'est-à-dire qu'elles se colorent en rose ou rouge lie de vin. Les cellules épithéliales, repoussées et aplaties, forment, à leur surface, un vernis protoplasmique semé de noyaux uniformément colorés en bleu.

En prenant peu à peu de l'accroissement, les bourgeons conjonctifs arrivent à se toucher et à se déformer par pression réciproque. La tumeur n'est plus alors constituée par des blocs ovoïdes, mais par des masses polyédriques à contours irréguliers. Les cellules épithéliales sont à peine visibles, tellement elles sont atrophiées.

Chapitre VIII. *Tératomes*.

— Théorie d'Is. Geoffroy Saint-Hilaire.

— Observations contraires à la doctrine de la diplogénèse par inclusion.

— Théorie de l'enclavement.

— Parthénogénèse.

IV

Travaux sur la Glycogénèse

I. — Sur la présence et le mode de répartition du glycogène dans les Tumeurs

(*Acad. des Sciences*, novembre 1894; et *Soc. Anat.*, 1894. Voir *Tumeurs*).

II. — La glycogénèse dans les Tumeurs

(3 articles in *Arch. des Sc. med.*, t. I. Mai, juillet, septembre 1896. Voir *Tumeurs*).

III. — La glycogénèse dans l'évolution des tissus normaux et pathologiques. Essai sur le déterminisme de la glycogénie cellulaire.

(*Congrès internat. de méd.* de Moscou, 1897, et *Presse médicale*, 1898).

IV. — La production du glycogène dans les tissus qui avoisinent les tumeurs

(*Arch. gén. de méd.*, 1899).

V. — Le pronostic des tumeurs basé sur la recherche du glycogène

(Monogr., 1899).

VI. — La glycogénèse embryonnaire

(En collaboration avec Lœper, *Congr. internat. de méd.*, Paris, 1900).

VII. — Chapitre glycogénèse

(*In* article TUMEURS. Cornil et Ranvier, t. I, 1901.

VIII. — Les réserves glycogéniques du foie dans la cirrhose

(*Soc. Anat.* et *Presse med.*, 1901).

IX. — Le glycogène hépatique dans les cirrhoses

(in *Arch. de Méd. expérim.*, 1902).

X. — Le glycogène dans la membrane germinale des kystes hydatiques

(En collab. avec LŒPER. 1 planche en couleur. *Journal de Phys.*, 1904).

XI. — Le glycogène dans le développement de certains parasites (cestodes et nématodes)

(En collab. avec LŒPER. 1 planche en couleur. *Journal de Phys.*, 1904)

XII. — Le glycogène dans le développement de quelques organismes inférieurs (sporozoaires, coccidies, levures)

(En collaboration avec LŒPER. 1 planche en couleur).

Plusieurs de ces travaux ont déjà été signalés ou analysés précédemment (nᵒˢ 1, 2 et 7).

Les deux premiers, seraient suffisants pour donner une base solide à la

doctrine de la glycogénèse dans les Tumeurs, mais il nous a paru utile de confirmer ces résultats par des recherches nouvelles dont l'article suivant donne le résumé.

3. — La glycogénèse dans l'évolution des tissus normaux et pathologiques. Essai sur le déterminisme de la glycogénie cellulaire.

(*Congr. internat. de méd. de Moscou*, 1897, et *Presse méd.* 1898).

A peine Claude Bernard eut-il exposé la doctrine de la glycogénie hépatique, que des objections nombreuses lui furent présentées. Rouget (1859), Pavy, Woroschiloff, longtemps après (Kazan, 1878), soutinrent que la glycogénèse était une fonction cellulaire générale; cependant, les preuves qu'ils donnèrent de ce fait ne furent pas définitivement acceptées.

Par la suite, Cl. Bernard eut l'occasion de constater la présence du glycogène dans les muscles, dans le placenta, dans l'épaisseur de certains revêtements épithéliaux de l'embryon. Dès lors, la *glycogénèse embryonnaire* fut considérée par lui comme une fonction provisoire, *fonction d'attente*, qui devait prendre fin au moment où le foie lui-même commençait à emmagasiner le glycogène. Plus tard, enfin, Cl. Bernard acquit la certitude que la glycogénèse était une fonction cellulaire plus étendue qu'il ne l'avait cru tout d'abord, puisqu'elle existait chez des espèces très nombreuses, en particulier chez les Invertébrés, dans les premières périodes de leur développement.

Désormais, le domaine de la glycogénèse était largement indiqué. Mais ces recherches ne furent pas poursuivies, car les différents traités d'histologie, de physiologie et d'embryologie n'en ont fait aucune autre mention.

Nous avons dit plus haut pour quels motifs, voyant dans les tumeurs des productions *histioïdes* ou *organoïdes*, il nous semblait qu'elles se rappro-

chaient par plus d'un point des évolutions cellulaires considérées aux différentes périodes du développement chez l'embryon, et que, logiquement, elles devaient présenter des réactions chimiques analogues.

Dans la note présentée à l'académie des sciences (1894), nous fîmes bien ressortir qu'il ne s'agissait pas de savoir si toutes les cellules de nos tissus pouvaient ou non élaborer du glycogène, mais de préciser *à quel moment* et *dans quelles circonstances le phénomène se montrait dans les tumeurs en évolution*.

— Suit le résumé de la glycogénèse dans les tumeurs malignes, d'après les mémoires antérieurs.

— *Exceptions apparentes à la théorie de la glycogénèse dans les tumeurs.* Soit l'exemple d'une tumeur limitée du tégument, de la joue, ou des lèvres. Supposons que cette tumeur n'ait pas changé de volume depuis plusieurs mois, elle est alors stationnaire et comparable à n'importe quel tissu adulte au repos, ne manifestant aucune suractivité nutritive.

Le glycogène peut disparaître à la surface des tumeurs ulcérées et jusqu'à une assez grande profondeur.

De même à la suite des maladies infectieuses locales ou générales.

Il faut en outre se rappeler que les différents points d'une tumeur ne sont pas comparables, au point de vue de la glycogénèse : les uns sont en activité, les autres au repos.

On peut même rencontrer des tumeurs anciennes, presque complètement privées de glycogène, alors que *les ganglions satellites en contiennent une proportion considérable.*

— *La glycogénèse dans les tumeurs à évolution lente, en particulier dans les tumeurs dites simples ou bénignes.* — D'après ce qui précède, la glycogénèse peut être considérée comme une fonction cellulaire constante, dans toute tumeur dont l'accroissement est rapide, la prolifération

intense, les causes d'altération et de destruction réduites au minimum.

Quant aux tumeurs simples, elles sont presque invariablement privées de glycogène, à moins qu'elles ne présentent sur un de leurs points un accroissement inusité.

La glycogénèse dans les processus inflammatoires. — Les faits qui précèdent établissent que l'élaboration glycogénique coïncide avec une suractivité des actes nutritifs nécessités par les conditions particulières dans lesquelles les cellules sont obligées de vivre, soit en vue des échanges intimes qui assurent leur intégrité, soit en vue de leur reproduction. Il y a donc lieu de penser que, toutes les fois que des cellules se multiplieront d'une façon très rapide, le phénomène devra être observé.

— Glycogénèse passagère dans la pneumonie.

— Absence de glycogénèse dans les infections, intoxications et empoisonnements graves.

— Glycogénèse possible dans la zone d'irritation périphérique des tubercules.

— Absence de glycogénèse dans les irritations subaigües ou chroniques et les processus cicatriciels.

— Lorsque les inflammations subaigües ou chroniques sont provoquées par des parasites, ce sont ces derniers qui présentent une suractivité nutritive manifeste, tandis que les tissus développés autour d'eux demeurent la plupart du temps sans modification appréciable.

A titre d'exemples : les *coccidies oviformes*, trouvées dans le foie des lapins, les *strongles*, déterminant chez les moutons une variété de pneumonie vermineuse, les *kystes hydatiques*, chez l'homme, dans les divers organes où on les rencontre.

En particulier, dans les kystes hydatiques, la *membrane fertile* ou *proligère* contient toujours de nombreuses granulations et plaquettes de glycogène, fortement colorées par l'iode. Un grand nombre de vésicules proligères

et de scolex, développés dans cette membrane, en renferment aussi une notable proportion.

— Rapports entre la glycogénèse dans les processus pathologiques et la formation du glycogène dans le foie.

1. Dans les épithéliomas primitifs du foie, le glycogène ne quitte pas les cellules. Malgré les modifications profondes que la cellule hépatique a dû subir, au point de vue physiologique surtout, elle a conservé néanmoins la propriété d'élaborer le glycogène; cette fonction semble même exaltée.

2. Les tumeurs développées secondairement dans le foie trouvent l'organe tantôt dénué de glycogène, tantôt assez riche en réserve nutritive.

L'absence de glycogène dans le foie est due, soit à la rétention biliaire prolongée, soit à l'inanition et à la cachexie. Si le glycogène persiste en même temps dans les cellules des tumeurs secondaires, il faut accepter, ou que le glycogène inclus dans les cellules hépatiques *est plus fragile* que celui contenu dans les néoplasmes, ou, plus vraisemblablement, que les éléments *des tumeurs en voie de généralisation sont les seules parties qui, dans un organisme épuisé,* conservent encore la faculté d'emmagasiner les réserves nutritives.

— La propriété d'élaborer le glycogène est une fonction cellulaire d'une universalité absolue.

De tous les actes physiologiques de la cellule c'est, à n'en pas douter, un des plus importants, beaucoup plus général que le phénomène de la division directe ou de la division indirecte.

Et, comme cette propriété se retrouve dans toutes les tumeurs, aussi bien chez l'adulte que chez l'embryon, on doit se demander s'il faut toujours considérer le foie comme le grand dispensateur des matériaux hydrocarbonés, utilisés par les tissus et les organes, pour leur consommation journalière.

— Opinion de Seegen.

— Nous devons rappeler que Cl. Bernard, si affirmatif sur la transformation du glycogène en sucre dans le foie, disait n'avoir jamais pu, malgré les procédés les plus variés, déceler le sucre dans les muscles chargés de glycogène. Même résultat négatif dans ses recherches sur l'évolution des larves de mouches, malgré l'abondance de la matière amylacée qu'elles contiennent.

— Distribution régulière du glycogène chez le fœtus.

— Distribution irrégulière du glycogène dans les tumeurs.

— Disparition rapide du glycogène hépatique à la suite des infections et des intoxications graves (bacille charbonneux, toxine charbonneuse, action des levures et des ferments).

— Tout au contraire, plus une infection épithéliomateuse ou sarcomateuse est rapide et envahissante, plus les cellules de la tumeur renferment de glycogène.

Il résulte de tout ce qui précède que la glycogénèse est une propriété inhérente à tous les protoplasmas cellulaires, aux différentes époques de la vie; que, par suite, elle ne peut être localisée ni dans le foie, ni dans les muscles.

Le phénomène présente donc un caractère universel, ainsi que, le premier, Rouget l'avait pressenti, puisqu'il avait donné au glycogène le nom de *zoamyline*. La cellule animale élabore directement le glycogène, comme la cellule végétale fabrique l'amidon. Mais cette élaboration ne se fait pas d'une façon indifférente, elle correspond toujours à des actes nutritifs déterminés.

Cl. Bernard, malgré des recherches nombreuses, n'était pas arrivé à une conclusion aussi formelle.

La même année, où il publiait ses deux remarquables leçons sur :

L'amidon dans les deux règnes et *La glycogénèse chez les Invertébrés*, il s'exprimait ainsi, à propos du développement de l'embryon de poulet : « Mais,

à mesure que le développement approche de son terme, la diffusion du glycogène tend à cesser et la matière commence à apparaître dans le foie, qui, comme toutes les autres glandes, n'en renfermait pas au début. Enfin, quand l'éclosion arrive, la division physiologique du travail est devenue complète, et le foie est exclusivement chargé de la production de la matière glycogène indispensable à la nutrition générale et à ce que l'on pourrait appeler l'*évolution d'entretien*. Il reste l'organe glycogénique unique ». (Cl. Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux.* Tome II, 1879, p. 96.)

Nous pouvons conclure autrement.

Chez l'adulte, on trouve à l'état normal du glycogène dans le foie, dans les muscles, dans les cartilages; il manque au contraire dans la plupart des organes, même les plus actifs, comme le pancréas, le rein ou les glandes salivaires.

Le glycogène est donc à n'en pas douter plus utile au foie et aux muscles; mais la réserve glycogénique constatée doit servir directement à la cellule hépatique et à la fibre musculaire.

En un mot, les dépôts de glycogène sont des réserves locales qui doivent être utilisées sur place.

Nous voyons en effet que, dans l'ordre des faits pathologiques, *les cellules les plus banales en apparence* élaborent des quantités considérables de glycogène, sans l'aide du foie.

En outre, dans les deux règnes, animal et végétal, on assiste à la transformation du glycogène et de l'amidon en épiderme, en cellulose, en ligneux.

Les métamorphoses du glycogène sont certainement plus nombreuses encore, puisqu'on le retrouve dans presque tous les tissus normaux ou pathologiques en évolution. D'ailleurs, dans la plupart des cas, entre le dépôt du glycogène dans les cellules et sa transformation ultime, on ne peut mettre en évidence le terme intermédiaire *sucre*. Cette transformation

ne s'observerait que dans le foie (Cl. Bernard), à moins que le glycogène hépatique n'ait lui-même d'autres destinées.

En résumé, en physiologie générale, le dépôt de glycogène dans les cellules a la signification de *réserve alimentaire*, et la faculté de l'élaborer appartient à tous les tissus.

4. — La production du glycogène dans les tissus qui avoisinent les tumeurs

(*Arch. gén. de méd.*, 1899, 2 planches en couleur).

Trouve-t-on à *l'état normal* du glycogène dans certaines muqueuses (muqueuse du col utérin, muqueuse linguale, etc.)?

Ce qu'il y a de certain, c'est que, sur des fragments de peau provenant d'opérations récentes, les cellules du corps muqueux de Malpighi ne présentent pas de glycogène. Les glandes sébacées, les glandes sudoripares, les gaines des poils en sont également dépourvues. Nous supposons, bien entendu, que l'examen porte sur des régions absolument saines et tout à fait éloignées d'une zone d'irritation. Il en est ainsi des muqueuses.

Les choses changent d'aspect lorsque la région examinée de la peau ou d'une muqueuse se trouve au voisinage d'une tumeur ou de toute autre production morbide déterminant sur elle, par rayonnement pour ainsi dire, un certain degré d'irritation.

A. Modifications des muqueuses à épithélium stratifié.

B. Modifications de la peau, des glandes sébacées, sudoripares, et de la gaine des poils.

C. Modifications de la peau et de ses annexes provoquées par les tumeurs bénignes et les inflammations.

— Glycogénèse dans la muqueuse du col utérin, au voisinage d'un épithélioma.

— Modifications de la peau au voisinage d'une tumeur, par exemple : cancer du sein venant des parties profondes — 3 stades : 1° Quand la tumeur est trop éloignée, le glycogène manque. — 2° Quand elle se rapproche, le glycogène apparaît. — 3° Quand elle a tendance à ulcérer la peau, le glycogène persiste dans les lamelles épidermiques amincies, refoulées par la tumeur, mais, si un processus infectieux ou gangréneux de surface intervient, le glycogène disparaît de nouveau.

Si les *bulbes pileux* sont si fréquemment le siège d'une glycogénèse abondante au voisinage des tumeurs, c'est que, s'avançant assez loin dans le derme, ils sont prématurément exposés à l'influence irritative des néoplasmes profonds.

— Dans la gaine du poil, c'est *la couche dite épithéliale externe*, dépendance du corps muqueux de Malpighi, qui contient la plus forte proportion de glycogène. En dehors d'elle, l'*enveloppe connective* n'en contient pas; en dedans, la *couche de Henle* reste incolore. Sans réaction également : la couche de *Huxley*, la cuticule de la gaine épithéliale interne, le corps du poil.

Quant à la *ligne des cellules centrales* elle en contient un peu.

— Les glandes sébacées et les glandes sudoripares sont moins fréquemment irritées que la gaine des poils et le corps muqueux de Malpighi.

La *nature de la tumeur*, cause déterminante d'une pareille irritation, n'a pas une grande importance. Les tumeurs bénignes, lentes dans leur marche, les inflammations permanentes, d'allure chronique, qui avoisinent la peau, ont la même propriété (angiomes, lupus, tuberculoses sous-cutanées intradermiques, gommes et scléro-gommes sous-cutanées ou sous-muqueuses, etc.).

— Certaines glandes paraissent moins irritables à ce point de vue que les glandes annexes de la peau.

Nous n'avons jamais constaté de glycogène dans les glandes parotides

sous-maxillaires, sublinguales, laryngées, gastriques, intestinales, rectales, utérines, quelles que fussent les connexions de ces glandes avec les tumeurs avoisinantes.

Il est vraisemblable que la glycogénèse doit s'y produire très rarement.

Cette remarque est d'autant plus importante que les épithéliomas développés aux dépens des mêmes parties contiennent une proportion souvent considérable de glycogène.

Quelques glandes font exception, *le testicule* par exemple. Des tubes séminifères se sont montrés remplis de glycogène, non loin d'un sarcome dont les bourgeons s'approchaient de l'albuginée.

— Glycogénèse des *fibres musculaires lisses*, au niveau d'une plaque d'aortite chronique, et des *segments cardiaques*, limitrophes d'une plaque de sclérose.

La glycogénèse, observée dans tous les cas qui précèdent, est toujours *limitée*; elle porte sur des territoires de faible étendue; elle n'acquiert jamais l'importance de celle que nous avons constatée dans les tumeurs.

Pour cette raison, il nous est permis de dire que la constatation du glycogène dans les épithéliums irrités par le voisinage des tumeurs ou des inflammations ne conduit pas à des indications pronostiques sérieuses.

Il s'agit d'un trouble nutritif transitoire, dont nous avons cherché à dégager la cause déterminante. Le glycogène apparaît ici comme substance alimentaire de réserve, utilisable suivant les besoins et les exigences des cellules. Mais déjà il nous apparaît que toutes les cellules ne sont pas égales devant l'irritation; la sensibilité des épithéliums pavimenteux stratifiés est, d'après nos observations, incontestablement plus accusée que celle des épithéliums cylindriques et de la plupart des glandes.

Deux planches en couleur, montrant les lésions de l'épiderme, du col utérin, des glandes sébacées et sudoripares ainsi que des poils.

5. — Le pronostic des tumeurs basé sur la recherche du glycogène.

(Monogr. 1899.)

Il y a longtemps que l'histologie est taxée d'impuissance pour n'avoir pas su trouver la caractéristique anatomique de la malignité des tumeurs.

Le reproche nous paraît excessif aujourd'hui, car, à l'époque où il fut formulé, on pensait qu'il devait exister des différences *morphologiques* appréciables entre les éléments des tissus normaux, ceux des tumeurs bénignes et plus encore ceux des tumeurs envahissantes.

Or, dans nombre de faits, ces différences n'existent pas. Il est par exemple de notion courante que la forme des cellules, dans les épithéliomas à globes épidermiques, est identique à celle des cellules du corps muqueux de Malpighi. Il y a plus : si l'on compare les éléments de deux épithéliomas ectodermiques, de même siège et de même type anatomique, mais dont l'évolution est différente, l'un marchant plus vite que l'autre, le microscope ne montrera pas de différences histologiques assez accusées pour en tirer d'indication pronostique.

En d'autres termes, la *forme* des cellules, leur disposition dans les travées épithéliales, leur agencement dans les globes épidermiques seront les mêmes dans les deux cas. Les cellules mobilisées dans les ganglions ne présenteront pas davantage de caractères distinctifs.

Donc, la *morphologie cellulaire* ne fournit, dans la plupart des circonstances, aucun renseignement utilisable pour résoudre la question qui nous occupe.

Sans doute, le groupement des cellules sous forme de travées anastomosées ou de globes épidermiques, leur présence dans des régions où elles ne se rencontrent jamais à l'état normal, les rapports des végétations épithé-

liales avec les tissus qui les entourent, sont toutes conditions qui permettent d'affirmer l'existence d'une tumeur. Mais les notions que peut fournir l'histologie s'arrêtent là; elle n'est pas en mesure, d'après les seuls caractères morphologiques des cellules, de déterminer pour chaque tumeur un coefficient de gravité.

Il est également impossible de différencier morphologiquement les épithéliums cylindriques tapissant certains conduits glandulaires, de ceux qui infiltrent les organes ou se greffent sur la paroi des vaisseaux, lorsque les épithéliomas qui en dérivent viennent à se généraliser. Le résultat négatif de ces dernières investigations s'explique aisément, si l'on accepte avec nous que la grande majorité des tumeurs se développent aux dépens des cellules fondamentales des organes, c'est-à-dire de cellules adultes, nettement différenciées, conservant leurs principaux attributs dans leurs migrations successives.

Cependant, tandis que l'examen histologique peut rester sans réponse, la *clinique affirme* que les conditions de développement sont absolument différentes d'une tumeur à l'autre. D'après cela, il est impossible, dit-on, que l'on ne constate pas, du côté des cellules, des modifications en rapport avec cette évolution variable. Et, de fait, il en existe, mais il faut les chercher ailleurs que dans les altérations *des formes* cellulaires, souvent immuables, ainsi que nous venons de le dire.

Ces modifications correspondent à des *mouvements intérieurs*, qui n'altèrent en rien la forme même des cellules, mais qui indiquent d'une façon précise l'exagération des phénomènes nutritifs.

On les observe dans deux groupes de faits : 1° lorsqu'il y a augmentation des échanges; 2° lorsque les cellules sont sur le point de se diviser.

Depuis quelques années déjà, ce deuxième point est acquis. Les cellules en voie de multiplication se distinguent des cellules considérées dans le même organe, mais au repos, par des mouvements de la masse nucléaire.

Les noyaux, tantôt simples, tantôt mûriformes ou arborescents. présentent les diverses phases de la division directe par scissiparité ou par étirement. Ces procédés de division, très souvent observés dans les tumeurs, ne sont pas les seuls; on y rencontre aussi de nombreuses figures karyokinétiques simples ou composées. Tous ces mouvements nucléaires aboutissent enfin à des cytodiérèses plus ou moins nombreuses, donnant la mesure exacte de la puissance de développement des cellules néoplasiques.

Toutefois, une tumeur peut être encore très vivace, c'est-à-dire menaçante pour l'avenir, sans que ces changements d'état, du côté des noyaux, puissent être vérifiés. Même en ce cas, les phénomènes d'assimilation peuvent être exagérés. *La suractivité nutritive des cellules se traduit alors par l'accumulation des réserves alimentaires, dont la plus importante est assurément le glycogène.*

Si la glycogénèse est toujours excessivement accusée, dans les tumeurs où se produisent des karyokinèses et des cytodiérèses nombreuses, elle est aussi très apparente alors que les mouvements des masses nucléaires sont à peine indiqués.

Elle correspond donc à une fonction plus générale que la division des noyaux, et, comme elle est exactement proportionnelle à l'intensité de développement des tumeurs, on peut, en se basant sur les variations qu'elle présente, tirer des conclusions fermes touchant le pronostic.

— Méthode de recherche. — Technique, etc., fixation, précautions à prendre, etc.

— Examen des tumeurs.

Répartition dans les variétés suivantes :

A. Épithéliomas ectodermiques;

B. Épithéliomas à cellules cylindriques;

C. Épithéliomas glandulaires;

D. Sarcomes, lymphadénomes;

E. Chondromes;

F. Tumeurs composées;

G. Tumeurs bénignes (lipomes, myxomes, fibromes, myomes, angiomes, papillomes, adénomes, kystes).

L'examen rapide des coupes permet de discerner les principaux centres de multiplication cellulaire.

— Remarques générales sur la glycogénie cellulaire.

Comparaison de la structure des cellules glycogénées dans les tumeurs et du protoplasma des cellules hépatiques.

Pour les tumeurs : richesse en glycogène, peu de matières albuminoïdes, absence de graisse, sauf dans les néoplasmes au repos.

De sorte que, dans les tumeurs vivaces à évolution rapide, les phénomènes nutritifs et les actes biologiques, semblent n'apporter que des modifications insignifiantes dans la proportion des matériaux albuminoïdes et des matières grasses contenues dans les cellules, tandis que l'accumulation du glycogène est vraiment surprenante.

A cette période de leur développement, les cellules ne présentent pas encore l'ensemble de leurs traits distinctifs. Ainsi, par exemple, si l'on examine un ganglion infiltré par des cellules devant évoluer ultérieurement sous forme d'épithélioma colloïde, on verra, tout au début, des masses épithéliales ne sécrétant pas de mucus, mais fortement glycogénées. Plus tard, les cellules présenteront toutes les phases de la métamorphose colloïde, en commençant par la formation de cavités intra-protoplasmiques remplies d'un liquide transparent.

Les cellules des tumeurs sont encore, par ce caractère, comparables aux cellules de l'embryon, dans lesquelles les phénomènes de nutrition et de reproduction sont les seuls que l'on constate tout d'abord. La glycogénèse, est par suite, *la fonction primordiale et nécessaire*, elle *précède la différenciation morphologique des tissus*.

Il existe toutefois, entre le développement embryonnaire et celui des tumeurs, un constraste formel. Les cellules de l'embryon édifient au bout de peu de temps des systèmes définitifs en vue d'une fonction à accomplir; les tumeurs, au contraire, s'épuisent en des proliférations désordonnées sans jamais rien édifier de stable. Dans maints endroits, on trouve des ébauches d'organisation; presque toutes avortent. Le tissu prédominant de la tumeur, conjonctif ou épithélial, se développe en effet à l'exclusion des autres et ne se met jamais dans un rapport harmonique avec les tissus de l'économie.

Les considérations précédentes démontrent que, comparées aux tissus de l'embryon, les tumeurs sont des productions dans lesquelles la glycogénèse est la plus importante de toutes les fonctions.

Le glycogène étant d'autant plus abondant que la tumeur présente un développement plus rapide, le coefficient glycogénique d'une tumeur indique son degré de malignité.

6. — La glycogénèse embryonnaire

(En collaboration avec M. Loeper. *Congrès internat. de Méd.*, Paris, 1900).

Antérieurement, et à plusieurs reprises, nous avons parlé de la glycogénèse chez l'embryon. Malgré les travaux de Cl. Bernard et la constatation faite par lui de la présence du glycogène dans la *cicatricule* de l'œuf de poule, ces études ne furent pas étendues aux différentes époques du développement. Aujourd'hui, un exposé méthodique et systématique de la question est encore à faire.

Lorsqu'on examine des fœtus humains, dans les premiers mois de l'incubation, on trouve une grande quantité de tissus et d'organes imprégnés de glycogène. Mais on n'a pas établi d'une façon exacte à quel moment précis le glycogène apparaît dans un organe déterminé et à quelle époque il disparaît d'une façon définitive.

Les résultats suivants sont de nature à combler en partie cette lacune. Nous avons recherché la répartition du glycogène chez 12 fœtus : 2 de 50 jours; 2 de 70 jours; 2 de 3 mois; 3 de 3 mois et demi; 2 de 4 mois; 1 de 5 mois et demi; 1 de 6 mois.

— L'*épiderme*, le pourtour des orifices naturels, les replis génitaux et, d'une façon générale, tout le revêtement cutané, contiennent pendant une période très longue une quantité considérable de glycogène, si bien que le fœtus semble plongé dans une sorte d'atmosphère glycogénique. A l'époque où apparaissent dans le derme les *bulbes pileux*, les glandes sébacées et les pelotons adipeux péripilaires (4e et 5e mois), on constate la présence du glycogène dans toutes ces parties. Au moment de l'apparition de la graisse, l'un de nous a signalé la présence du glycogène dans les vésicules adipeuses jeunes, alors que les gouttelettes graisseuses étaient encore de petit volume et à peine visibles.

— Sous la peau, les *masses musculaires* des parois thoraciques et abdominales sont dessinées par l'imprégnation en masse des fibres mises en évidence par la gomme iodée.

Les muscles de la langue sont des mieux indiqués; le cœur, pendant les premiers mois, est infiltré de glycogène dans toute son étendue. Les fibres musculaires lisses de l'estomac et de l'intestin ne paraissent pas en contenir.

— Tous les *cartilages* en sont chargés au voisinage des épiphyses surtout, mais aussi les cartilages crâniens et les vertèbres dans toute la hauteur de l'axe vertébral.

— Les *vaisseaux*, surtout les gros vaisseaux, en avant de la colonne vertébrale, l'aorte, l'artère pulmonaire, le sinus veineux, en sont fortement imprégnés. Les plus fins capillaires des organes montrent du glycogène dans leurs cellules endothéliales, et la plupart des vaisseaux, à partir d'un certain calibre, dans leurs fibres musculaires.

Le *poumon*, jusqu'à 2 mois et demi, n'est glycogéné que dans les cel-

lules épithéliales de l'arbre bronchique. On peut suivre la trachée, les grosses bronches dans toutes leurs subdivisions, nettement dessinées par l'abondance du glycogène contenu dans les cellules épithéliales. Plus tard, le tissu conjonctif, les vaisseaux péribronchiques et inter-lobulaires sont assez fortement teintés par l'iode, alors que le glycogène de l'arbre bronchique persiste encore.

— Mêmes constatations dans la partie supérieure du tube digestif, trompes d'Eustache, glandes salivaires, etc.

— Dans les différents viscères, le glycogène n'est pas uniformément réparti.

Le *pancréas* en contient vers le deuxième mois, dans ses cellules épithéliales ; plus tard, seules les artères et le tissu conjonctif renferment des granulations brunes sous l'influence de l'iode.

Le *foie* présente une réaction positive et passagère vers le deuxième mois ; ultérieurement, les canaux biliaires, les vaisseaux artériels et veineux en sont pourvus, à l'exception de la glande, et cela, jusqu'à la fin du développement.

La *rate* offre d'ailleurs les mêmes particularités, puisque la pulpe ne donne aucune réaction, mais seulement les tractus fibro-conjonctifs.

Dans les *capsules surrénales*, le glycogène occupe principalement le centre de la glande, vers deux mois et demi, puis il se trouve limité à de petits amas cellulaires, qui sont peut-être des éléments nerveux.

Le *rein* ne contient pas de glycogène au niveau de ses vaisseaux et de ses glomérules, pas plus d'ailleurs que dans les tubes contournés. Par contre, à toutes les périodes, pour ainsi dire, l'uretère ascendant et ses prolongements intra-glandulaires sont fortement teintés par l'iode, ce qui tend à montrer la part importante que prend l'uretère dans le développement du rein définitif.

Le *canal de Wolff*, les *canaux de Muller*, les *tubes de Pflüger* de la

glande génitale indifférente sont, à des étapes diverses, fortement teintés par la gomme iodée.

Le *système nerveux* nous a paru ne contenir de glycogène qu'au niveau de ses enveloppes et plus particulièrement de leurs prolongements intra-cérébraux et médullaires. Les cellules étoilées et les cellules endothéliales en sont abondamment pourvues.

Ces particularités sont surtout faciles à contrôler sur les fœtus d'animaux, sur ceux du chien en particulier, où les méninges contiennent presque toujours une quantité notable de glycogène dans leurs cellules et leurs vaisseaux.

Les *plexus choroïdes*, chez lez embryons de cinq mois, et même avant cette époque, sont remarquablement riches en glycogène. Toutes les cellules du revêtement péri-vasculaire présentent en outre de nombreuses figures karyokinétiques et des flaques énormes, prenant, sous l'action de l'iode, une teinte acajou foncé.

Les *enveloppes* des fibres nerveuses périphériques, surtout au niveau du plexus cervical, contiennent de nombreuses cellules présentant la réaction caractéristique. Il en est de même au niveau des racines rachidiennes.

La plupart des membranes, le *périoste*, les *séreuses articulaires*, la *plèvre*, le *péritoine*, la *dure-mère*, les *parois de la vessie*, le *tissu cellulaire* de la cavité abdominale et pelvienne, le tissu *lâche sous-péritonéal*, présentent, dans leurs différents éléments, cellules et capillaires, soit un semis de glycogène, soit une infiltration beaucoup plus accusée.

Tel est le résultat succinct de nos recherches. — De ces exemples multiples, il résulte que la glycogénèse des différents organes ou tissus de l'embryon semble correspondre à des phases de suractivité nutritive, qui ne sont certes pas en rapport avec l'importance physiologique des organes considérés, puisque les membranes et les tissus de soutènement, le panni-

cule adipeux, sont aussi pourvus de glycogène, à un moment donné, que les glandes les plus élevées en organisation.

Cependant, il est certain que le glycogène ne se rencontre pas dans tous les organes indistinctement. On devra, pour chaque tissu, fixer l'époque du développement le plus actif, en suivant, de jour en jour, comme l'avait fait R. Marie, l'évolution de l'œuf de poule et montrant l'importance de la glycogénèse de certains organes transitoires, comme le *corps rhomboïdal*.

D'ailleurs, chez l'homme, les *annexes* du fœtus, le placenta et le *cordon ombilical* présentent le phénomène de la glycogénèse, à l'égal des organes les plus importants.

Jusqu'à deux mois, toutes les parties constituantes du *placenta* sont glycogénées — aussi bien les villosités que la couche de Langhans et le syncitium.

Il en est de même du *cordon*, de ses vaisseaux, de son tissu muqueux et de l'épiderme qui le recouvre. Chacune de ces parties est imprégnée de glycogène d'une façon intense, les artères et la veine ombilicale, plus peut-être que les autres parties.

Peu à peu le glycogène abandonne les régions définitivement constituées et se localise dans la caduque sous-amniotique, dans quelques cellules conjonctives des cloisons placentaires, enfin dans les cellules étoilées de la gélatine de Wharton, où il persiste longtemps, alors que les artères et la veine du cordon en semblent dépourvues.

Le *dosage du glycogène* indique d'ailleurs que le placenta et le cordon de deux mois contiennent, pour un même poids, beaucoup plus de glycogène que le placenta et le cordon du sixième et du septième mois.

Bien que ces recherches soient incomplètes, il paraît impossible de conserver les idées de Cl. Bernard sur la fonction vicariante de la peau, des muqueuses, du placenta, chargés de l'élaboration du glycogène, en attendant que le foie devienne apte à remplir cette fonction.

Tous ces phénomènes de glycogénèse locale sont, chez l'embryon, indépendants de l'activité du foie ; nous savons qu'il en est ainsi pour les éléments des tumeurs. Donc, pendant la période fœtale, chaque cellule élabore son glycogène pour ses besoins propres et en vue d'une série de transformations successives (épiderme, muscles, cartilage et os, bronches et alvéoles pulmonaires, vaisseaux, membranes, séreuses, etc.). Ces mutations semblent absolument différentes de la série des métamorphoses que subit le glycogène hépatique, pour aboutir au sucre, d'après la théorie de Cl. Bernard.

8. — Les réserves glycogéniques du foie dans la cirrhose

(*Presse méd.*, 1901).

On sait que le *glycogène* disparaît du foie dans un temps variable, suivant les espèces animales et suivant aussi l'état de santé ou de maladie. Chez l'*homme*, l'observateur se trouve dans des conditions exceptionnellement défavorables, puisqu'il faut attendre le délai légal de vingt-quatre heures pour pratiquer cette recherche.

En tenant compte aussi de l'influence de la température pendant la saison chaude, des causes multiples de déperdition, dues aux maladies infectieuses et aux cachexies, on comprend que ce sujet d'étude ait été quelque peu négligé et que les variations du glycogène hépatique n'aient été l'objet d'aucun travail d'ensemble.

Déjà, cependant, au cours de recherches sur la *glycogénèse dans les tumeurs*, nous avons eu l'occasion de constater la persistance de la glycogénie hépatique : le plus souvent, le foie contenait peu de glycogène, quelquefois pas, rarement en quantité notable.

Les tumeurs intra-hépatiques semblaient avoir toujours une glycogénèse indépendante.

Ces recherches ne permettaient pas de préjuger ce que devient le

glycogène hépatique dans les maladies où le foie est seul soumis à un processus de destruction lente, comme dans les cirrhoses.

— Suivent trois observations.

La première concerne un homme de trente-quatre ans, mort de pneumonie

Malgré des conditions en apparence défavorables : pneumonie à caractère infectieux, forte élévation de température, troubles gastro-intestinaux, autopsie pratiquée trente heures après la mort, le foie assez gros, 2520 grammes, très nettement cirrhotique, contenait un grand nombre de cellules intactes et chargées de glycogène.

Le malade semblait d'ailleurs avoir vécu dans l'ignorance de l'affection du foie dont il était atteint, car il travaillait les jours précédents. Il s'agit donc bien ici d'une cirrhose en évolution, mais latente.

Obs. II. — Homme de quarante-cinq ans, mort une demi-heure après son entrée à l'hôpital. Hématémèses abondantes, melæna.

On trouve à l'autopsie, faite vingt-six heures après la mort, une cirrhose manifeste : foie 1 540 grammes, rate 780 grammes. Partout le glycogène est très abondant.

Obs. III. — Femme de trente ans. Cirrhose hypertrophique graisseuse, 2 300 grammes. Autopsie trente-six heures après la mort.

Malgré les vomissements et la diarrhée continuelle, un amaigrissement progressif, une fièvre qui atteignit et dépassa 39° pendant onze jours, 40° pendant deux jours, malgré une alimentation faible, une tuberculose pulmonaire en évolution, une cirrhose manifeste, le glycogène persistait dans presque tous les lobules. L'abondance du glycogène est, par places, si accusée que, sur des préparations vues à la loupe, toute la périphérie des lobules, dans au moins leur tiers externe, est teintée en rouge acajou.

Des observations précédentes il résulte :

1° La possibilité de déceler le glycogène dans le foie, vingt-six, trente, trente-six heures après la mort, si la température extérieure n'est pas trop élevée, ainsi que nous l'avons déjà établi antérieurement.

2° Qu'une infection grave (pneumonie), une maladie subaigüe ou chronique (tuberculose), des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements), sont parfois insuffisants pour épuiser le glycogène hépatique.

3° Enfin, fait physiologique beaucoup plus important, que, dans les *cirrhoses en évolution*, un très grand nombre de cellules hépatiques, même parmi celles qui sont isolées au milieu des bandes scléreuses, conservent *leurs réserves glycogéniques intactes* et les renouvellent.

Ce phénomène, rendu si net par la technique de la gomme iodée, permet de comprendre le mécanisme habituel de la destruction du foie dans les cirrhoses. Les cellules sont en effet désagrégées d'une façon très irrégulière, et par petits groupes.

Le processus de destruction ne se produit pas simultanément dans toutes les régions du foie où existent des tractus fibreux ou des infiltrats de cellules lymphatiques. Les bandes ou les anneaux scléreux, considérés autrefois comme les agents destructeurs des trabécules et des cellules hépatiques qu'elles désagrégeraient en les comprimant, ont un rôle si peu actif, que l'on voit, à leur contact ou dans leur épaisseur, des cellules conserver leurs propriétés histo-chimiques normales et surtout une activité glycogénique évidente.

Ces considérations permettent aussi de comprendre, grâce à cette intégrité des cellules : la période *latente* ou *période de compensation* des cirrhoses ; les périodes d'arrêt, correspondant aux *cirrhoses curables*, lorsque les mauvaises conditions hygiéniques qui entretenaient le processus destructeur ont été écartées.

Par conséquent, la *curabilité possible* des cirrhoses et la survie illimitée, avec un foie certainement cirrhotique et induré, mais fonctionnellement suffisant.

9. — Le glycogène hépatique dans les cirrhoses

(In *Arch. de méd. expér.*, 1902, avec 2 planches en couleur).

Dans ce mémoire, de nouvelles observations ont été réunies aux précédentes. Deux observations personnelles, dans lesquelles l'autopsie a été faite trente-quatre et trente-six heures après la mort, ont donné des résultats identiques. Dans le dernier cas, le foie ne pesait que 1 250 grammes.

Sur d'autres pièces, conservées au laboratoire, nous avons pu retrouver le glycogène intact, dans plusieurs cas (1 foie d'hépatite diffuse subaigüe, l'organe pesant 3 070 grammes), plusieurs observations de cirrhose pigmentaire et de cirrhose syphilitique avec gommes.

M. Lœper nous a communiqué des observations analogues et nous en avons relevé un certain nombre d'autres.

— Que les cellules du foie contiennent ou non de la graisse, qu'elles aient leurs dimensions habituelles ou soient quelque peu diminuées de volume, qu'on les trouve isolées dans les travées fibreuses ou toujours en connexion avec les lobules eux-mêmes, l'élaboration glycogénique peut s'y manifester avec autant d'évidence. Ce qui démontre incontestablement leur énergique vitalité, dans les conditions les plus variables.

— La glycogénèse hépatique est-elle plus accusée dans les cirrhoses que normalement? Est-elle simplement conservée? Questions difficiles à résoudre. Plusieurs motifs permettent cependant de penser qu'il y a peut-être exaltation de la fonction glycogénique des cellules.

Nous avons en effet établi qu'au voisinage des tumeurs, les tissus et les organes n'élaborant pas habituellement le glycogène pouvaient éventuellement en contenir, par suractivité momentanée de leur nutrition. D'autre part, les fibres musculaires lisses ou striées, proches d'un foyer d'irritation chronique, peuvent contenir du glycogène en quantité notable, spécialement dans les artérites chroniques et les irritations prolongées du myocarde.

Cette hyperglycogénèse, résultat d'une excitation nutritive, serait, pour un certain nombre de cellules, temporaire, puisque l'excitation, changeant de nature ou s'accusant davantage, les cellules semblent destinées à subir des lésions dégénératives et à disparaître. Ces différents stades de désintégration cellulaire sont d'ailleurs précédés par la suppression de l'activité glycogénique de la cellule.

Par cette comparaison, on peut accepter comme vraisemblable l'excitation glycogénique de certaines parties du foie dans la cirrhose. Cette hypothèse nous paraît aussi soutenable que celle de l'hypertrophie supplémentaire et compensatrice, bien difficile à démontrer histologiquement, tandis que, par la constatation de la glycogénie, nous avons un *criterium* presque infaillible de l'activité cellulaire.

En somme, dans l'évolution d'une cirrhose, le tissu conjonctif n'est rien par lui-même, il ne peut avoir aucune action sur les cellules hépatiques qui l'avoisinent, et, puisque les cellules ont conservé leur fonction glycogénique, il suffit qu'elles persistent en nombre suffisant pour qu'aucun trouble n'apparaisse.

L'insuffisance hépatique ne pourrait se produire que si le foie venait à être atteint par de nouveaux agents de destruction.

La conservation, sinon l'exagération, de la fonction glycogénique des cellules hépatiques dans les cirrhoses présente un intérêt d'autant plus immédiat que l'on voit fréquemment cette fonction abolie dans un grand nombre d'infections et d'intoxications, ainsi que dans les dernières phases des maladies cachectisantes.

— *Règles à suivre pour observer le phénomène dans les meilleures conditions.*

Précautions à prendre pour éviter la destruction rapide du glycogène inclus. A quel état trouve-t-on le glycogène dans les foies altérés par un commencement de putréfaction. Le glycogène quitte les cellules et s'accumule dans les espaces libres, vaisseaux et lacunes.

Le glycogène est-il incorporé à une substance qui lui servirait de soutien? — Circonstances dans lesquelles le glycogène manque dans le foie, sans qu'il soit possible de donner une explication plausible de son absence.

Deux planches avec 5 figures en couleur, montrant l'ensemble et le détail des lésions dans les cirrhoses, avec la répartition du glycogène suivant les cas.

10. — Le glycogène dans la membrane germinale des kystiques hydatiques

(En collaboration avec M. Lœper. In *Journal de Phys. et de Path. gén.*, 1904).

Si la structure de la *membrane germinale* des kystes hydatiques est difficile à saisir, c'est que la plupart des réactifs ne mettent en évidence que des noyaux petits, assez pâles, disséminés sans ordre dans une substance protoplasmique où l'on n'aperçoit aucune limite cellulaire. La membrane est donc réductible à un *plasmodium* d'une ténuité extrême, où se produisent tous les phénomènes actifs de la génération des vésicules proligères et des scolex.

Il était intéressant de savoir si des méthodes de coloration différentes de celles utilisées habituellement, donneraient de meilleurs résultats.

Quelques années auparavant, l'un de nous avait signalé l'existence de nombreuses granulations glycogéniques dans la membrane fertile des kystes hydatiques (voir A. Brault. Congr. de Moscou, 1897).

Cette constatation nous avait permis de préciser la signification de la glycogénèse dans les tissus normaux. Actuellement, il y a grand intérêt à compléter ces recherches, à pénétrer plus avant dans la biologie des kystes hydatiques et à interpréter plus exactement certains phénomènes encore discutés, dans la reproduction et le développement des kystes simples aréolaires ou multiloculaires.

— Technique. Fixation, enrobage, etc.

— Histologie d'une poche hydatique simple ne contenant ni vésicules proligères, ni scolex adhérents.

La cuticule, ou partie externe de la membrane hydatique, est reconnaissable à son apparence feuilletée, et la membrane germinale, vue à un faible grossissement, se trouve figurée par une ligne ininterrompue, d'une coloration brun foncé, qui revêt la partie interne de la poche et reste en contact avec le liquide hydatique.

Quelquefois, cette membrane, très ténue, se détache et flotte librement dans la cavité kystique. On peut ainsi, sur certains points, l'étudier complètement à plat. La membrane germinale apparaît alors, d'un rouge brun foncé, sous l'action de l'iode. Les dimensions des gouttelettes sont extrêmement variables. Tantôt elles sont extrêmement fines et saupoudrent la membrane d'une poussière délicate; quelquefois, beaucoup plus volumineuses et tellement abondantes qu'il est impossible de distinguer les détails du protoplasma et d'en apercevoir les noyaux.

Dans la cuticule, au contraire, on ne distingue aucune granulation dans les interstices des couches stratifiées. La réaction glycogénique est donc nulle dans l'épaisseur de cette membrane aussi bien que sur le pourtour extérieur de la poche hydatique.

Que se passe-t-il lorsque l'activité du plasmodium aboutit à la genèse des échinocoques?

La membrane germinale, fortement glycogénée, est surmontée de saillies arrondies, constituées par les vésicules proligères à des étapes plus ou moins avancées de leur évolution.

Toutefois, les échinocoques paraissent disposés sans ordre, sur la figure annexée à ce travail. Mais habituellement, ainsi que nous avons pu l'observer depuis, ils sont contenus dans les dédoublements de la membrane germinale, constituant les vésicules proligères.

Chacune de ces vésicules contient un nombre variable de scolex.

L'iode communique à la plupart des scolex une coloration brun foncé; quelques-uns cependant restent incolores.

— La distribution du glycogène dans les kystes hydatiques peut être vérifiée sur tous les kystes recueillis chez l'homme et provenant d'opérations, ou même découverts à l'autopsie dans un grand nombre de cas.

La réaction de la gomme iodée est également positive sur les kystes aréolaires ou multiloculaires, tels qu'on les observe dans le Tyrol et en Bavière, ainsi que sur les kystes sous-cutanés, obtenus expérimentalement par la méthode de Dévé.

— A côté de scolex glycogénés, on trouve dans le liquide des kystes hydatiques, des têtes presque incolores, à peine teintées en jaune clair par la gomme iodée. Leurs contours sont mal définis, leurs crochets moins régulièrement disposés, leur aspect diffluent. Pour certains auteurs, ce sont des éléments malades; pour d'autres, des éléments en voie de transformation vésiculaire.

— L'intérêt théorique de la glycogénèse, dans les kystes hydatiques nous paraît considérable, car l'extrême abondance du glycogène dans le protoplasma de la membrane germinale indique que tous les phénomènes actifs doivent y prendre naissance.

Or, les zoologistes sont aujourd'hui partagés sur la question de l'origine des vésicules filles.

Les uns affirment que les vésicules filles naissent de la cuticule, tout à fait indépendamment de la membrane germinale. Ils ont cru voir, dans les espaces lamelleux qu'elle renferme, des amas granuleux autour desquels se formerait une nouvelle couche cuticulaire qui s'épaissirait progressivement. La vésicule secondaire ainsi formée, se frayant un passage à travers les différentes couches de la vésicule mère, deviendrait bientôt libre dans l'intérieur du kyste (Kuhn, Davaine, Lövinson, Leuckart, Moniez, Braune et Blanchard).

Les autres, avec Naunyn, dont les importants travaux ont trouvé dans les

recherches ultérieures de Leuckart, de Kuchenmeister, de Bremser et celles plus récentes de Dévé (*Arch. de parasit.*, 1902), une éclatante confirmation, admettent que les vésicules filles proviennent des vésicules proligères ou des scolex eux-mêmes.

— De ce que l'on ne trouve jamais de glycogène dans la cuticule, on peut, à notre sens, conclure en faveur de la théorie de Naunyn et considérer la membrane externe du kyste comme une membrane de protection et de soutien, absolument dépourvue d'activité proligère. Mais la question se complique lorsqu'on veut rechercher l'origine véritable des vésicules filles. Proviennent-elles des vésicules proligères dont la paroi s'épaissit, tandis que le contenu disparaît ou s'atrophie? Nous croyons plutôt, avec Dévé, qu'elles proviennent des scolex eux-mêmes subissant la transformation vésiculeuse.

Avec une planche en couleur, 5 figures.

11. — Le glycogène dans le développement de certains parasites (cestodes et nématodes)

(En collaboration avec M. Lœper. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1904).

Dans un précédent travail, nous avons montré quelle était la localisation de la matière glycogène dans la membrane germinale du kyste hydatique et insisté sur l'importance que présentait cette constatation au point de vue du développement et de la nutrition du parasite.

Chez les autres vers, la répartition du glycogène est plus générale, mais elle ne cesse pas d'être élective. Cette substance se localise toujours dans les appareils ou les tissus de ces animaux qui présentent le maximum d'activité. Elle est plus abondante chez les êtres qui se développent rapidement et qui parcourent en quelques jours ou quelques heures le cycle de leur évolution; elle l'est moins chez ceux qui se développent entement, sommeillent ou restent à l'état larvaire.

Nous n'étudierons que quelques-uns de ces vers, parasites de l'homme ou des animaux, cestodes et nématodes, en ajoutant que la description dont ils seront l'objet peut s'appliquer également aux autres types du genre.

Étude du ténia. Résumé de la disposition des parties dans l'anneau du ténia.

Les anneaux de la partie moyenne sont les plus complets, car on y rencontre les deux variétés de glandes génitales, testicules, utérus et ovaires.

Après action de la gomme iodée, on peut constater, à un faible grossissement, l'extrême abondance des granulations brunes qui les parsèment et l'énergique coloration qu'elles prennent sous l'influence de l'iode. Ces granulations semblent plus nombreuses sur les parties latérales, où elles occupent, sans doute, les régions de l'appareil génital mâle.

Elles circonscrivent, au centre de l'élément, des cavités à disposition aréolaire, d'un volume variable suivant les anneaux et qui ne sont autres que les tubes utérins.

— Au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'extrémité postérieure, les cavités utérines se développent aux dépens des autres organes, et les anneaux mûrs, les plus éloignés de la tête, sont occupés dans leur presque totalité par des cavités aréolaires, utérus et oviductes, dilatées au maximum, et remplies d'œufs à différents stades de leur évolution.

— Les œufs, d'une dimension de 20 à 30 μ, sont arrondis, sphériques, pourvus d'une cuticule épaisse, dont la couche la plus externe a une apparence striée. Le centre est rempli par un amas brunâtre, à contours découpés, et constitué par trois ou quatre petites masses arrondies, c'est le vitellus, avec ses vésicules embryonnaires.

Ces œufs contiennent aussi de la graisse, comme le montre l'acide osmique.

La répartition du glycogène est à peu près identique chez le *ténia solium.*

— *Étude de l'ascaris.* — L'ascaris lombricoïde peut servir de type pour l'étude de ces animaux. Le tiers antérieur et le tiers postérieur ne renferment pas d'organes génitaux, la partie moyenne est au contraire presque entièrement occupée par eux.

Le glycogène manque dans les deux couches externes de l'enveloppe; il paraît abondant dans la troisième couche interne, dite *couche génératrice* ou matrice. Très grande richesse glycogénique au niveau des *champs latéraux*, dont on connaît mal la nature exacte.

— Dans les régions musculaires antérieures et postérieures, autour de l'œsophage et du tube digestif existent de gros amas de glycogène. Le tube digestif lui-même n'en présente pas.

— Autres détails sur la disposition des organes mâles et femelles.

Les œufs que contiennent les utérus sont de volume égal.

Dans les parties les plus rapprochées de l'oviducte, leur cuticule albumineuse est très peu épaisse et leur vitellus, qui occupe l'œuf tout entier, est encore très riche en glycogène. Mais, dans les derniers tubes qui se rapprochent du vagin, les œufs, absolument formés, enveloppés de leur cuticule albumineuse, se teintent à peine par l'iode. Ils contiennent au contraire, après l'action de l'acide osmique, un grand nombre de granulations graisseuses.

Strongles. — Dans le groupe des nématodes, dont nous venons de décrire un type, il est des vers ovipares, c'est-à-dire qui pondent des œufs non embryonnés, et des vivipares, dont les œufs fécondés se développent et deviennent *embryons* dans l'appareil génital de la femelle.

— Étude des embryons chez les vers ovipares, en particulier dans la strongylose pulmonaire chez les moutons.

On distingue deux variétés : 1° le *Strongylus filaria*; 2° le *Strongylus rufescens*. Le premier occuperait surtout les grosses bronches. Le second pénétrerait au contraire dans les bronches de très fin calibre. Les œufs,

à peine éclos, envahissent le poumon et se transforment *in situ* en embryons.

Lorsque les œufs et les embryons sont extrêmement abondants, ils provoquent soit des broncho-pneumonies diffuses avec ou sans suppuration consécutive, soit des infiltrations plus localisées, d'allure moins rapide, nodulaires ou étalées, analogues à certaines formes anatomiques de la tuberculose.

Habituellement, les œufs sont assez bien supportés par les alvéoles.

Les embryons déterminent au contraire une réaction intense avec prédominance de polynucléaires, de lymphocytes ou d'éosinophiles, suivant l'ancienneté de l'inflammation.

Les embryons sont *très glycogénés*, mais il est impossible de dire dans quels organes le glycogène est le plus abondant, au niveau du tube digestif ou des organes génitaux en voie de formation.

La difficulté d'établir ce point d'histogénèse provient en grande partie de ce que les embryons sont examinés à l'état d'enroulement, sans que l'on puisse les étirer ou les étaler.

— La plupart des embryons offrant une coloration acajou très intense, il en résulte un constrate des plus accusés entre la teinte que leur communique le réactif et celle beaucoup plus pâle et uniformément jaune du tissu d'infiltration dans lequel ils sont disséminés.

Ce tissu présente néanmoins *par places* un certain nombre d'éléments glycogénés, comme cela se produit dans toutes les inflammations réactionnelles les plus récentes.

— Chez les vers *vivipares* : *trichine, filaire*, on peut en outre suivre le développement des embryons dans les cavités utérines.

— Le glycogène, chez les nématodes, est donc exclusivement localisé dans la couche génératrice de l'ectoderme et les champs latéraux qui y sont appendus, dans les cavités intermusculaires, qui apparaissent comme de

véritables glandes glycogéniques, dans les cellules primordiales mâles ou femelles des organes génitaux, dans les embryons en voie de développement.

Il fait défaut, au contraire, dans les autres tissus de l'animal, dans les cellules adultes, ovules et spermatozoïdes, complètement formés et momentanément inactifs, dans les embryons en voie de développement et doués d'une activité minime.

Les granulations graisseuses que montre l'acide osmique dans ces tissus et ces cellules constituent les seuls matériaux de réserve à ce moment de leur évolution.

Le *dosage chimique* permet de s'assurer que le produit coloré par l'iode en brun rouge est bien du glycogène.

Lorsque l'on triture des ascaris ou des ténias dans l'eau bouillante, on peut, après filtration, constater que le liquide prend, sans autre précaution, sous l'influence de la teinture d'iode, une coloration brune caractéristique. Ce liquide, précipité par la liqueur de Brücke ou l'acétate de zinc, reste opalescent; si on le filtre en ajoutant 2 parties d'alcool à 90°, on obtient un précipité blanc, assez fin, qui est identique à celui qu'on obtient avec la macération des moules, des muscles ou du foie.

Mis à l'étuve, avec de l'acide chlorhydrique dilué, en tube scellé, ce précipité se transforme en glucose, et la quantité de glucose peut être dosée exactement par la liqueur de Fehling titrée. Il s'agit donc bien de glycogène, la réaction iodophile et la réaction chimique ayant la même signification.

— Quantité parfois considérable de glycogène.

Exemple : *ténia*. Pour 39 gr. 50 de ténia, M. Meillère a trouvé 0,968 de glycogène, ce qui représente environ 1/40 du poids total.

Les moules, dont on se sert fréquemment pour l'extraction de la matière glycogène, ne permettent pas d'en obtenir toujours une aussi forte proportion.

— On remarquera, dans presque tous les faits précédents, que, tandis que la cellule parfaite entre dans la période de repos, que l'ovule ou l'œuf, attend d'être fécondé, on voit augmenter dans le protoplasma d'autres substances de réserve, les substances grasses.

On les retrouve en abondance dans l'œuf non fécondé et dans les spermatides des mammifères, on les retrouve dans les œufs parfaits, dans les zoospermes des ténias et des ascaris; elles persistent jusqu'à la fécondation, jusqu'à la division de l'ovule, c'est-à-dire jusqu'à l'époque où la rapidité de la multiplication cellulaire exige la prédominance du glycogène.

La *planche* en couleur annexée à ce mémoire représente une coupe transversale d'anneau mûr de ténia vu à 11 et à 65 diamètres; — à droite, les œufs, représentés à 450 diamètres.

En outre, une coupe de poumon atteint de strongylose, à 100 diamètres, et les embryons, figurés à 450 diamètres.

12. — Le glycogène dans le développement de quelques organismes inférieurs (sporozoaires, coccidies, champignons, levures).

(En collaboration avec M. LŒPER,
in *Journal de Physiol. et de Path. gen.*, juillet 1904).

— Résumé du développement du *psorospermium cuniculi* de Rivolta, généralement connu sous l'appellation du *coccidium oviforme* (Leuckart).

— Évolution de la coccidie dans le foie.

Chez le lapin, l'étude de la coccidiose se résume en deux formes : 1° celle de coccidie nue; 2° celle de coccidie enkystée.

— La disposition des coccidies dans le foie est très différente, suivant que l'on envisage les observations de coccidiose aigüe ou les altérations

plus lentes et chroniques, provoquées à la longue par la présence permanente des parasites.

— Toujours est-il que, incorporées par les cellules épithéliales ou situées entre elles, les coccidies nues constituent dans leur ensemble des festons qui dessinent exactement le contour des villosités. Cette disposition apparaît dans toute sa netteté lorsqu'on fait agir la gomme iodée sur les coupes. On voit alors les coccidies, sous forme d'éléments arrondis, teints en brun foncé, et qui, à un examen rapide, pourraient être confondues avec les noyaux des cellules elles-mêmes. Mais, il n'en est rien, comme on peut s'en assurer avec de forts grossissements.

— Les coccidies enkystées contiennent beaucoup moins de glycogène et même de graisse que les coccidies nues.

— Plus on s'éloigne des formes aigües de la coccidiose et plus on voit les lésions aboutir à des destructions canaliculaires et lobulaires avec réaction fibreuse intense. Et, à une époque éloignée de l'invasion première, que la lésion hépatique soit discrète ou répartie sur un grand nombre de points, il ne subsiste en réalité que des amas coccidiens, quelquefois complètement flétris, incrustés de sels calcaires, et des lésions très accusées de cirrhose partielle ou générale.

Le dernier terme de la coccidiose consiste donc en des lésions d'hépatite chronique avec destruction plus ou moins avancée du parenchyme.

— En résumé, dans toute coccidiose du foie, les seuls éléments actifs ce sont les coccidies, dont la vitalité excessive est démontrée par la glycogénèse, si abondamment répartie aux différents stades de l'évolution des parasites. Les cellules épithéliales des végétations canaliculaires, ainsi que le tissu conjonctif situé dans le voisinage, présentent des phénomènes de réaction secondaire, mais limitée, qui s'atténue toujours avec le temps et où la glycogénèse manque.

Amibes. — Vogt et Jung ont signalé le glycogène dans le protoplasma des amibes.

— *Glycogénèse chez les végétaux inférieurs.*

Beaucoup d'entre eux présentent une abondante glycogénèse.

Il faut remarquer que le pénicillium glaucum, l'aspergillus, les levures, les moisissures de tout ordre, le mucor mucedo, ascomycètes ou mucorinées, vivent presque tous sur des matières animales ou végétales en voie de décomposition (fruits, pain, urine, excréments, etc.).

On peut aussi obtenir des cultures du *mucor mucedo*, par exemple, sur gélose glycérinée; la richesse en glycogène est assez forte, si on laisse le tube à 17-18°; mais, à l'étuve à 37°, la prolifération est presque nulle, et le glycogène fait absolument défaut.

De même le pénicillium glaucum, de la famille des Périsporiacées, donne, sur gélose, sur pomme de terre glycérinée, sur bouillon glycériné, des cultures actives et glycogénées à 17°. A l'étuve à 37°, sur les mêmes milieux, la culture est presque nulle et les éléments ne présentent pas la réaction iodée.

Levures.—Toutes les levures actives sont extrêmement riches en glycogène, fait indiqué par Errera, Pasteur, Nœgeli, Lœw, Clautrian, Kayser, etc. Les cultures anciennes contiennent au contraire une grande quantité de graisse.

Nous avons vérifié ces faits avec la levure rose, la levure blanche de l'air, la levure blanche de l'urine diabétique, la levure de bière et la levure apiculée. Toutes ces levures ont été cultivées sur des milieux très différents avec le même succès.

Le muguet, étudié sur la place ou dans les végétations lointaines, donne des résultats analogues.

— *Champignons.* — Voir les recherches d'Errera (1881) et Laurent (*Acad. des Sc.*, 1903). Chez les grands champignons, chez les basidiomycètes plus particulièrement, pourvus d'un appareil sporifère en forme de

chapeau et d'un hyménium, nous avons constaté la présence du glycogène.

La figure 4 représente les logettes du chapeau d'un champignon du genre *boletus*, où la réaction iodée est extrêmement intense et limitée à un certain nombre de corps qui en circonscrivent les parois.

Tous les champignons que nous avons examinés sont soumis à la même loi, et la présence du glycogène nous semble constante dans tous les groupes et dans presque tous les types d'un même groupe.

A l'ordre des *algues*, qui fait encore partie de l'embranchement des Thallophytes, appartient la famille des Bactériacés, qui comprend la plupart des micro-organismes connus.

S'il est possible d'obtenir, avec certaines d'entre elles, des colorations jaune foncé par l'iode, la coloration bleue est infiniment plus fréquente. On a, il est vrai, signalé au centre du bacille charbonneux une spore qui se teinte en brun clair par les vapeurs d'iode; nous avons observé la même coloration avec le pneumocoque et certaines torulas, mais, dans tous ces cas, il n'y a qu'une analogie lointaine avec la réaction si caractéristique des levures et des champignons; il ne s'agit sans doute pas de glycogène, mais seulement d'une substance intermédiaire au glycogène, à l'amidon et aux dextrines.

Lorsqu'on s'élève dans le règne végétal, l'amidon apparait, se substituant au glycogène, jouant, dans l'évolution de l'être, un rôle à peu près identique. Il en est ainsi dans les grandes algues et en particulier chez le *protococcus*, de la famille des Siphonées, qui recouvre d'une poudre verte la surface humide de la terre, des rochers, des murs, etc.

Plus haut encore, chez les muscinées, les cryptogames, les fougères, dont le mode de reproduction n'est pas très éloigné de celui des champignons, puisque leur appareil sporifère, sores, sporanges et spores, est assez analogue, on trouve des proportions d'amidon d'autant plus fortes que l'époque de la sporulation est plus avancée.

La feuille de scolopendre, en particulier, ne présente aucune réaction

bleue par l'iode, quand elle est dépourvue d'un appareil sporifère, mais, quand cet appareil se développe, la feuille se remplit de grains d'amidon, et, à maturité, elle est entièrement bleue, sous l'influence de l'iode. Il ne nous a pas semblé qu'il y existât de substance colorable en brun, qu'on pût assimiler au glycogène.

Les mêmes constatations peuvent être faites sur les graines de légumineuses, sur le tubercule de la pomme de terre, sur l'appareil reproducteur des plantes ou des fleurs les plus élevées.

Le glycogène n'existe donc que chez ceux des végétaux inférieurs qui n'ont pas acquis de spécificité évidente, et qui constituent, avec les organismes animaux les plus élémentaires, une sorte de groupe un peu confus, où les caractères de chaque individu participent à la fois de l'un et de l'autre règne.

Certains de ces êtres sont revêtus d'une membrane cellulosique, alors que leur morphologie et leur développement les classent parmi les animaux; d'autres possèdent la faculté locomotrice, alors que leurs différentes parties les assimilent aux végétaux.

Leur nutrition est très variable. Quelques animaux inférieurs contiennent de la chlorophylle et de l'amidon (hydre verte); par contre, beaucoup de végétaux de l'embranchement des Thallophytes montrent des quantités considérables de glycogène (champignons, levures).

Mais, si la constitution chimique des réserves nutritives établit un lien entre les différents organismes de ces espèces intermédiaires, elle ne suffit pas à les identifier, et la présence du glycogène ne permet pas, quelle que soit son importance biologique, de tenter une classification nouvelle.

Quoi qu'il en soit, nous retrouvons la *glycogénèse*, chez tous les êtres, avec la même signification. Elle appartient à toute cellule en état d'activité et de nutrition intense, à tout tissu, à tout organisme qui se développe rapidement.

Nous la constatons dans le cicatricule de l'œuf de poule, dans les larves de mouches (Cl. Bernard), dans les embryons d'ascaris, de ténia, dans les cellules de levure, dans les spores germées des champignons.

Elle existe également dans les tissus de l'embryon, chez l'homme et chez les animaux, plus accusée au niveau de certains organes : peau, muscles, poumon, tubes du rein, plexus choroïdes, membranes, vaisseaux, etc., à l'époque même où ils se développent.

On la retrouve dans les tissus du placenta maternel, ainsi que dans le cordon ombilical, pendant la phase de formation et d'organisation.

Elle se localise, chez les animaux, dans les organes qui sont doués du maximum d'activité : membrane germinative des kystes hydatiques, vésicules séminales ou tubes séminipares d'où sortira la cellule fécondante chez les vers ; enfin, chez les êtres supérieurs, dans les cellules mêmes du testicule, dans l'épithélium du follicule de de Graaf.

Elle se présente avec la même nécessité dans les foyers infectieux récents et actifs, mais d'une façon prédominante dans les cellules des tumeurs malignes.

L'anatomie et la physiologie comparées, l'histologie pathologique sont ainsi d'accord pour nous permettre de considérer la glycogénèse, non pas comme une fonction particulière à un organe ou à un tissu, mais comme une fonction cellulaire générale dont l'apparition est l'indice d'une activité plus considérable, anormale ou exagérée, momentanée ou persistante.

V

Travaux divers

SYSTÈME CIRCULATOIRE

Artérite sypbilitique cérébrale. Hémorragie méningée. Mort subite.

(*Soc. Anat.*, 1878.)

Homme de vingt-neuf ans et demi. Chancre en mars 1878 — entré à l'hopital, le 4 novembre, en pleine période d'accidents secondaires : plaques muqueuses confluentes de la gorge, pâle, amaigri. Céphalée persistante, vertiges, perte de mémoire. — 20 décembre. Amélioration notable des accidents secondaires, mais céphalée persistante.

23 décembre, mort subite, neuf mois après l'accident primitif.

La rupture s'est faite au niveau de la bifurcation de la carotide interne gauche; la lumière du vaisseau était occupée par un bourgeon mollasse. A l'extérieur, l'artère présentait un épaississement notable de la grosseur d'un pois.

Rien sur le tronc basilaire. Rien sur les sylviennes.

Histologiquement, les lésions occupaient la totalité des parois artérielles. Infiltration nodulaire semblable à celle des gommes, car une partie était nettement caséeuse.

Observation analogue de Blachez : Rupture du tronc basilaire (1862).

Rapport sur le même sujet.

(Schwartz, *Soc. Anat.*, 1879.)

Voir les travaux antérieurs de Moxon (1869), Lancereaux (1873), Heubner (1874), Rabot (1875), Meyer (1878).

Examen histologique du tronc basilaire et des deux sylviennes, dans l'observation de Geffrier intitulée : Artérite syphilitique précoce des artères de la base du cerveau. Thrombose du tronc basilaire.

(*Soc. clinique*, 1883.)

Homme de quarante-deux ans; mort 5 mois et demi après l'apparition du chancre.

La membrane interne, sur toute l'étendue du tronc basilaire, présentait de nombreux épaississements avec encoches au niveau desquelles l'endartère avait cédé. Lá lésion se poursuivait sur la membrane moyenne. Il y avait donc tendance à la formation de petits anévrysmes pariétaux, qui auraient pu aboutir à la perforation de la paroi.

Au niveau des sylviennes, la lésion dominante était celle de l'endartérite, avec condensation fibreuse très accusée.

Énorme anévrysme de la crosse de l'aorte ayant effondré le sternum, les clavicules et les côtes supérieures, occupant les parties antérieure et latérales du cou, atteignant presque le bord inférieur du maxillaire.

(*Soc. Anat.*, 1890.)

Les principales artères, aorte thoracique, tronc brachio-céphalique et ses branches, artère sous-clavière et carotide primitive gauche, étaient saines. Il faut en excepter l'embouchure de ce dernier vaisseau, réduite à l'état de fente imperceptible, l'anévrysme, en se développant, ayant comprimé et déformé l'artère.

L'anévrysme n'occupait donc, à son point de départ, que l'espace compris entre les vaisseaux de la base du cou, tout au sommet de la crosse aortique. Mais, dans les dernières semaines, il s'était rapidement développé en dehors

de la zone aortique, dans les parties molles situées en avant de la colonne vertébrale. Il se serait rompu, par excès de distension, si la mort n'était survenue subitement dans une syncope.

L'usure des os semble s'être faite avec une promptitude peu commune. On peut se demander si la raison du développement rapide et insolite de cette tumeur ne peut pas être attribuée aux antécédents syphilitiques du malade. Cependant, bien que le malade, âgé de cinquante-six ans, eût été soumis au traitement mercuriel vers l'âge de trente-deux ans, il n'y avait pas, d'après les renseignements qu'il avait fournis, la certitude que, seule, la syphilis fût en cause.

Péricardite tuberculeuse. Variole.

(*Soc. Anat.*, 1880.)

Homme de quarante et un ans, depuis plus de six semaines à l'hôpital. L'auscultation avait révélé chez lui une tuberculose pulmonaire discrète et, quelque temps après, l'éclosion d'une péricardite sèche, à frottements superficiels et râpeux. Ces signes s'atténuèrent beaucoup par la suite. Une variole contractée dans le service emporta le malade en quelques jours. On trouva des lésions pulmonaires et pleurales discrètes. Le *cœur* était volumineux; les deux feuillets du péricarde légèrement adhérents (symphyse au début). Le péricarde viscéral et pariétal était couvert de granulations tuberculeuses, miliaires, serrées et très résistantes.

Cette observation montre que la tuberculose avait surtout envahi le péricarde, en donnant lieu à une péricardite facile à diagnostiquer. Si le malade n'avait pas été atteint de variole, la péricardite aurait probablement abouti à une symphyse cardiaque complète.

Rupture spontanée et incomplète du cœur. Examen histologique.

(Obs. Lévêque, *Soc. Anat.*, 1884.)

Le cœur présentait les lésions de l'atrophie brune généralisée.

Diminution des segments cardiaques avec désintégration des fibres musculaires.

Les artères coronaires étaient altérées : la coronaire gauche, presque totalement oblitérée à sa partie moyenne; la coronaire droite contenait un caillot assez volumineux. La mort avait été attribuée à l'épanchement sanguin, mais il n'y avait dans le péricarde que 80 grammes de sang liquide.

Les lésions des artères coronaires sont d'ailleurs la règle dans les cas de rupture du cœur et les infarctus fréquents.

On trouvera, dans la thèse d'Odriozola, sur le *cœur sénile* (1888), et dans celle de Nicolle, sur les *scléroses cardiaques* (1890), des indications nouvelles sur la fréquence des lésions des artères coronaires et leurs conséquences, sur la désintégration du myocarde, sur la pathogénie des myocardites interstitielles limitées, et des indurations fibreuses partielles avec formation d'anévrysmes.

Dégénérescence amyloïde du cœur (oreillettes et ventricules), néphrite amyloïde.

(*Soc. Anat.*, 1887.)

Note datant de 1883, et annexée à une communication faite sur le même sujet, en mai 1887, par M. Letulle.

Il s'agit d'une femme âgée de cinquante-deux ans, qui présentait un œdème considérable, beaucoup d'albumine dans les urines, rares et enfu-

mées, vomissements fréquents, diarrhée, crises dyspnéiques avec cyanose, bruit de galop. A l'autopsie ; cœur volumineux, à parois dures et consistantes. Reins, de moyen volume, légèrement granuleux.

Aucun antécédent spécifique ou autre.

La substance amyloïde apparaît sous forme de blocs volumineux, occupant surtout les grands espaces intermusculaires. Ces blocs se continuent avec des languettes plus minces, qui pénètrent entre les fibres musculaires.

— Sur les préparations examinées, il est impossible de dire par où la dégénérescence amyloïde a débuté dans le segment cardiaque. Est-ce par la substance musculaire proprement dite (fibrilles striées primitives), ou par les expansions protoplasmiques admises par certains auteurs et qui séparent, à l'état normal, les fibrilles élémentaires les unes des autres.

Des examens ultérieurs nous ont montré que la dégénérescence amyloïde devait être extérieure aux fibres musculaires et située entièrement dans les systèmes conjonctifs.

Ces lésions ont été reproduites ultérieurement, figures 329 et 330, pages 894 et 895, tome III, de l'*Histologie pathologique* de Cornil et Ranvier (1907).

Note sur les lésions du myocarde dans l'empoisonnement par les produits solubles du bacille pyocyanique.

Pièces provenant d'expériences faites par Charrin, avec les substances qui, dans les produits solubles du bacille pyocyanique, sont précipitables par l'alcool.

Le cœur du lapin ayant servi à ces expériences est extrêmement hypertrophié, dilaté et sclérosé. On peut apprécier les modifications profondes qu'il a subies en le comparant au cœur d'un lapin sain de même âge et de même poids.

Sur une section du cœur le tissu musculaire offre un reflet gris blanchâtre dans presque toute l'étendue de la paroi. La transformation fibreuse de cette paroi est très accusée. A l'examen histologique, on discernait dans cette gangue fibreuse et indurée de nombreux foyers de désintégration vitro-caséeuse, très irréguliers de contour et très particuliers d'aspect.

L'apparence assez rare de cette myocardite permit de la comparer aux modifications que subit le cœur dans certaines maladies de l'homme, et, surtout, à l'infiltration scléro-gommeuse de la syphilis.

Comme les vaisseaux ne présentaient aucune lésion apparente, il ne pouvait être question d'infarctus. C'est donc bien à un processus inflammatoire et nécrotique qu'il faut rapporter la physionomie assez singulière de cette altération.

Myocardite avec dégénérescence graisseuse en îlots des segments cardiaques.

(*Soc Anat.*, 1894.)

A propos de deux observations, à peu près identiques, d'endocardite infectieuse, chez deux jeunes femmes mortes très rapidement, on reconnut à l'autopsie, d'une façon très nette, l'aspect tacheté et moucheté de la fibre cardiaque. Dans la première observation, les bruits du cœur, d'abord assez nets, s'assourdirent, au point qu'on ne percevait plus de son distinct, mais une sorte de bruissement et de remous très confus.

Le pouls devint faible, petit, inégal, en même temps que précipité. La dypsnée était extrême, les extrémités froides et cyanosées ; après vingt-cinq jours de lutte et une agonie très cruelle, la mort survenait.

Les lésions du cœur ne sont nullement étendues à tout le myocarde, elles apparaissent dans certains districts, séparés les uns des autres par des zones où la fibrillation et la striation sont restées normales. La dissémination de la dégénérescence plaide en faveur d'une toxi-infection. En chaque point, les

lésions paraissent récentes et contemporaines, car le tissu conjonctif ne participe pas au processus et il n'existe aucune mobilisation leucocytaire dans le voisinage.

Cette dégénérescence est-elle la cause principale des phénomènes asystoliques, ou les troubles cardiaques ne doivent-ils pas être attribués à l'empoisonnement septicémique général?

L'aspect de la fibre cardiaque a été reproduit dans les figures 325 et 326, pages 890 et 891, tome III, du *Manuel d'histologie pathologique* de Cornil et Ranvier (1907).

Modifications du cœur consécutives à l'oblitération des artères coronaires

(En collaboration avec R. Marie, *Presse méd.*, 1896, avec deux planches en couleur).

L'apport nutritif étant supprimé dans un territoire du myocarde, il s'agit de déterminer quelles sont les lésions consécutives.

On a souvent l'occasion d'examiner des cœurs offrant des altérations assez variées, ne semblant avoir entre elles aucune communauté d'origine. Ce sont tantôt des *ruptures* dites spontanées du myocarde, tantôt des *placards fibreux*, occupant une plus ou moins grande étendue de la paroi cardiaque, ou bien des *foyers gris-jaunâtre*, très friables, véritables points de ramollissement, ou encore des *anévrysmes pariétaux*, dont la paroi, simplement fibreuse dans certains cas, est, dans d'autres, incrustée de sels calcaires et forme une carapace très résistante.

Le seul point commun à des lésions d'apparence si variées est la présence constante d'une thrombose, obstruant l'une des artères coronaires ou l'une de ses branches en un point déjà rétréci par l'endartérite chronique.

— Nécessité, pour découvrir la lésion artérielle, de pratiquer des coupes transversales du vaisseau et de ne jamais l'ouvrir en long.

Dès 1883, nous mettions ce fait en évidence, vérifié depuis par un grand nombre d'observations.

— Les altérations, malgré leur diversité, nous ont toujours présenté deux caractères communs qui sont : leur localisation en un point très limité du myocarde, leur étroite subordination topographique au territoire irrigué par l'artère oblitérée.

— Trois issues sont possibles, quand l'une des artères coronaires ou l'une de leurs branches est oblitérée :

1° La mort surviendra du fait de l'importance du vaisseau thrombosé;

2° Il se produira une rupture du cœur en plein foyer de nécrose;

3° Le malade survivra et l'infarctus subira la série des métamorphoses qui aboutiront à sa résorption complète et sa transformation cicatricielle.

— Dans tous les cas, la lésion est limitée, circonscrite, régionale, le terme de *myocardite*, qui suppose toujours une inflammation générale ou diffuse, ne convient nullement à définir de pareilles altérations.

Les infarctus en voie de cicatrisation et les infarctus cicatrisés, y compris les anévrysmes, se comportent cliniquement comme la plupart des cardiopathies. Tantôt leur évolution est latente, parfois ils occasionnent la mort subite; assez souvent aussi ils aboutissent au surmenage cardiaque, soit en quelques jours, par un tournant rapide, soit en évoluant vers l'asystolie.

Voir en particulier les observations de Cruveilhier, Quinquaud et Jacquet, Quinquaud et Butte, Budor, Malmsten, Barth, Le Piez, Ziegler, Huchard, Robin et Nicolle, Rendu, Marie, Rabé, etc.

Les *deux figures en couleur* annexées à ce travail représentent des poches anévrysmales de la pointe du cœur.

Trois observations citées, de thrombose de l'oreillette gauche, au cours du rétrécissement mitral.

(*Soc. anat.*, 1899.)

Il s'agit, dans tous ces faits, de la formation de caillots feuilletés anciens, analogues à ceux que l'on trouve dans les poches anévrysmales de l'aorte, et qui, d'ailleurs, s'appuient toujours sur un endocarde épaissi, parfois même incrusté de sels calcaires, surtout dans la partie adjacente à l'orifice mitral. La partie supérieure de l'oreillette a son endocarde épaissi, porcelainique. Dans une de ces observations les caillots se prolongeaient dans les veines pulmonaires.

Absence de lésions du cœur dans l'asystolie.

(*Congr. inter. de med.*, Paris, 1900.)

D'après une étude d'ensemble, portant sur un grand nombre d'observations, on peut affirmer qu'il n'existe pas de lésions importantes du myocarde dans la plupart des cas d'asystolie. Même dans les circonstances où l'on devrait trouver des altérations manifestes du myocarde, par suite de la durée des phénomènes asystoliques, l'examen très approfondi de la fibre ne révèle rien.

Quelques fibres, plus ou moins désagrégées, çà et là, ne peuvent en effet expliquer la gravité des troubles observés en clinique.

Si l'asystolie ne trouve pas son explication dans des lésions évidentes de la musculature, c'est qu'elle est simplement la conséquence d'un trouble physiologique, du surmenage de la fibre, et de l'épuisement progressif de la contractilité cardiaque.

Les améliorations quelquefois inespérées obtenues par le traitement ne sauraient d'ailleurs s'expliquer d'autre façon, surtout quand les crises asystoliques se reproduisent un assez grand nombre de fois en l'espace de quelques années.

SYSTÈME NERVEUX

Hémorragie cérébrale ayant détruit la capsule externe et l'avant mur du côté gauche, hémiplégie droite, guérie en 8 jours.

(*Soc. Anat.*, 1876.)

Un vieillard entre à l'hôpital le 13 octobre, pour des brûlures. Frappé d'apoplexie le 17 novembre, il présente une hémiplégie complète qui s'améliore assez rapidement, au bout de quelques jours, sans laisser de trace. La mort survient comme conséquence de la suppuration provoquée par les brûlures.

On trouve, dans le lobe cérébral gauche, une forte hémorragie ayant détruit la capsule externe, ainsi que l'avant-mur, et entamé légèrement la partie externe du noyau extra-ventriculaire du corps strié. Le foyer a, d'avant en arrière, une longueur de 3 centimètres, une hauteur de 2 centimètres et demi, une largeur de quelques millimètres. Il a une forme linéaire, à peu près rectiligne, et est compris dans un plan antéro-postérieur, parallèle à la grande scissure interhémisphérique.

Le diagnostic du siège de l'hémorragie avait été fait dès les premiers jours. On sait en effet que les lésions rapidement curables n'intéressent pas la capsule interne et siègent le plus souvent dans la capsule externe et l'avant-mur. Cette guérison rapide n'en est pas moins remarquable.

Examen microscopique des organes d'un enfant mort de paralysie pseudo-hypertrophique

(En collaboration avec V. Cornil, *Soc. med. hop.*, 1880).

Il s'agissait d'un enfant observé par Bergeron, qui était le frère d'un

malade déjà observé par lui et par Duchenne de Boulogne en 1868 et mort de la même affection.

Les lésions observées chez notre malade, tant à l'œil nu qu'au microscope, dans les divers organes, sont exactement les mêmes que celles qu'on a trouvées chez son frère.

La moelle, comme dans le premier fait, examiné par Charcot et Joffroy, était absolument saine, les nerfs intacts.

Les muscles les plus malades, comme ceux de la cuisse, les jumeaux, les deltoïdes, avaient conservé leur forme fasciculée et restaient gros, mais leur teinte ne présentait rien de comparable à la couleur rouge des muscles sains. Ils étaient incolores, gris, demi-transparents, comme du lard frais, mollasses, mais cependant conservaient une certaine résistance due à l'intégrité de leurs aponévroses et du tissu conjonctif qui séparait leurs faisceaux.

Dans les muscles les plus malades, les faisceaux musculaires formaient à peine la dixième ou la quinzième partie du muscle, ce dernier étant presque entièrement composé de tissu cellulo-adipeux.

Les fibrilles musculaires étaient normales, quelques-unes atteignaient à peine 3 ou 4 μ de diamètre. Dans les faisceaux les mieux conservés, les noyaux sarcolemmiques étaient assez abondants. Nulle part trace d'inflammation. En somme, atrophie pure.

Trois cas de tumeur cérébrale à forme psycho-paralytique

(En collaboration avec M. Lœper, in *Arch. gén. de méd.*, 1900).

Dans une *première observation*, il s'agissait d'une femme de quarante-quatre ans, qui présentait depuis quelques mois une hémiplégie droite progressive avec aphasie et, en plus, des troubles psychiques importants, crises d'excitation fréquentes, suivies de torpeur intellectuelle et de dégoût pour le travail, amnésie, négligence des soins les plus habituels, tout cela entrecoupé d'idées de suicide.

L'autopsie montra une tumeur, probablement d'origine dure-mérienne, ayant détruit le centre cortical de l'aphasie, la partie antérieure du faisceau pyramidal dans la capsule, la partie antérieure de la deuxième frontale, et empiétant sur la face orbitaire jusqu'au *gyrus rectus*.

Son bord supérieur suit à peu près la scissure frontale inférieure, son pôle antérieur s'arrête à un centimètre du rebord de l'hémisphère. C'est un sarcome fasciculé.

La *deuxième observation* concerne une femme de soixante-cinq ans.

On trouva à l'autopsie un kyste hydatique de la face inféro-externe du lobe temporo-occipital, s'étant traduit par des troubles psychiques importants, une monoplégie gauche avec contracture, et deux autres symptômes qui se sont trouvés un peu au second plan : faiblesse de l'ouïe et de la vue, en même temps qu'une hémianesthésie gauche complète.

Les troubles de l'ouïe, localisés à gauche, se trouvaient expliqués par la lésion du lobe temporal. La surdité verbale était certainement due à la destruction du même lobe. L'hémianesthésie gauche fut la conséquence de la lésion du bras postérieur de la capsule interne et du carrefour sensitif. C'est l'apparition de ce dernier symptôme qui, pendant le début de l'affection, permit d'écarter momentanément le diagnostic de lésion organique, en faisant penser à de simples troubles nerveux.

La troisième *observation* a été relevée chez une femme de quarante-neuf ans, qui présentait une hémiplégie droite incomplète avec aphasie. En plus, on constatait une amnésie assez marquée et un léger degré de confusion mentale.

Il existait un sarcome à petites cellules, peut-être d'origine méningée, ayant détruit le pied de la troisième frontale à gauche, celui de la frontale ascendante et l'origine de la deuxième frontale.

— Les observations de ce genre ne sont pas exceptionnelles, mais, vu

leur ressemblance avec les ramollissements chroniques, ces tumeurs passent souvent inaperçues.

Nombreuses observations citées et analysées.

Les paralysies produites par ces tumeurs sont essentiellement progressives et tendent à la généralisation hémiplégique lente. L'extension anatomique de la lésion et l'évolution clinique sont superposables. Les crises convulsives y sont plus rares que dans les tumeurs non pénétrantes. Les troubles psychiques, à peine signalés, dans les néoplasmes à manifestations épileptiques, sont les compagnons habituels et presque nécessaires de cette variété de paralysie.

Aucun des différents symptômes psychiques ou paralytiques n'est à lui seul pathognomonique. Leur association permet de soupçonner une tumeur cérébrale, la céphalée et les vomissements en rendent l'existence probable, l'examen ophtalmoscopique, quand il est positif, tranche la question dans l'affirmative.

FOIE

Sur un cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré

(En collaboration avec L. Galliard, in *Arch. gén. de Méd.*, 1888).

C'était, en 1888, une forme de cirrhose assez rare, et qui n'avait été observée que dans le diabète. Depuis l'observation initiale de Hanot et Chauffard, celle-ci était la sixième en date, toutes les autres ayant été, d'ailleurs, observées en France. Il en existait une septième, relatée dans les cliniques de Trousseau, mais dont la nature avait été méconnue.

Pathogénie : hypergénèse pigmentaire (Hanot et Chauffard); destruction exagérée de l'hémoglobine (Letulle); cirrhose antérieure, pigmentation consécutive (A. Brault et Galliard). Le pigment sanguin modifié, ne pouvant être utilisé par la cellule malade, s'y accumule. Toutes ces hypothèses sont très discutables.

Le type anatomo-pathologique de la cirrhose pigmentaire, dans le diabète, est aujourd'hui aussi bien établi que la forme clinique du diabète bronzé. La mélanodermie manque d'ailleurs dans un assez grand nombre d'observations. D'un autre côté l'hypertrophie n'est pas constante (L. Championnière).

Note sur les lésions du foie et du rein dans l'éclampsie purpérale et en particulier sur la nécrose fibrinoïde disséminée des lobules hépatiques

(En collaboration avec A. Riche, in *Soc. Anat.*, 1898).

On trouve, d'une façon constante, au niveau des taches à apparence

hémorragique, des dépôts fibrineux, formant, non pas des feutrages filamenteux en écheveaux, analogues à ceux que présente la fibrine dans un vaisseau thrombosé, mais de véritables tourbillons.

La disposition générale de ces dépôts est celle de petites lamelles superposées, à orientation concentrique. Chaque système fibrineux, ressemble à un foliole de trèfle porté sur un pédicule distinct, l'ensemble de ces pédicules se rattachant à un axe plus important.

Avec de forts grossissements, on reconnaît que la partie adjacente à l'espace porte, comblée par les amas fibrineux, ne contient pour ainsi dire plus d'éléments colorables, aussi a-t-on l'impression que, dans ce territoire, la nécrose est complète.

La *nécrose fibrinoïde*, révélée avec une si grande netteté par le procédé de Weigert ou le carmin en coloration lente, nous paraît être une des lésions les plus importantes de l'intoxication éclamptique, en ce sens que, dans les autres infections humaines portant sur le foie, on ne la rencontre jamais.

Cette lésion, en quelque sorte pathognomonique, semble correspondre à un maximum d'action, produit par le toxique dans un point donné et dans un temps très rapide, et, par conséquent, présenter la signification d'une intoxication très intense.

— La plupart des auteurs acceptent que, dans l'éclampsie, les lésions ne sont pas univoques, mais correspondent tantôt à des thromboses, tantôt à des hémorragies, ou à des infarctus *graisseux* avec lésions cellulaires variables.

— Sous presse : Article **Foie** in *Manuel de Cornil et Ranvier*, tome IV, 250 pages. En collaboration avec Legry.

KYSTES HYDATIQUES

Kyste hydatique de la rate.

(*Soc. Anat.*, 1876.)

Homme de cinquante-sept ans, entré à l'hôpital le 18 octobre. Mort le 29 novembre.

Tumeur de l'abdomen, très volumineuse, faisant penser à un kyste hydatique du lobe gauche du foie. L'aspect de la tumeur change, après une première débacle intestinale. — Une seconde se produit le 28 octobre au moment où l'on diagnostique un kyste hydatique de la rate. — Le 5 novembre, troisième débacle, sans aucune membrane caractéristique dans les selles. Affaiblissement progressif, mort le 29 novembre.

Autopsie : kyste hydatique très volumieux, adhérant au lobe gauche du foie et coiffé à gauche par la rate, dont la face interne est perdue dans la tumeur. Celle-ci est très adhérente au côlon transverse, mais il est impossible de trouver le moindre orifice de communication.

Kyste hydatique du poumon gauche et du foie. — Tuberculose péritonéale. — Xanthélasma laryngo-trachéo-bronchique et cutané.

(*Soc. Anat.*, 1879.)

Cette observation, dont nous avons relevé l'autopsie, est une des plus importantes du mémoire de Chambard, sur le xanthélasma, publié dans les *Archives de Physiologie* en 1879.

En dehors de la peau, il n'y avait de lésions xanthélasmiques que dans les voies aériennes, mais prolongées assez loin sur les bronches de 4e et 5e ordre.

Il avait été question de lésion probable du foie pour expliquer le xanthélasma, mais surtout d'une cirrhose hypertrophique. On n'avait nullement songé au kyste hydatique trouvé à l'autopsie, dont le volume expliquait suffisamment la compression des voies biliaires et l'ictère chronique. D'ailleurs, en dehors de la présence du kyste, le foie était absolument sain.

Observation de kyste hydatique du foie avec angiocholite subaigüe du lobe droit et atrophie du lobe gauche

(*in* Thèse Berthaut, 1882).

L'atrophie du lobe gauche trouve son explication dans l'existence d'une angiocholite chronique ayant porté sur les canaux biliaires de fort calibre.

Il y eut à un moment donné, soit compression, soit oblitération du conduit principal par un kyste hydatique. Ultérieurement se développèrent les lésions de l'hépatite chronique, suite de rétention, comme on l'observe habituellement dans les cas d'obstruction par calcul.

Dans le lobe gauche, examiné avec soin, on relève en effet un affaissement et une atrophie excessivement marquée de tous les lobules, avec périangiocholite fibreuse très dense.

REIN

Les lésions du rein dans le diabète

(*in* Thèse Inglessis, 1885).

L'attention n'avait pas été attirée, dans les observations communiquées à Inglessis, sur les lésions des tubes droits décrites par Erlich (infiltration glycogénique des cellules), leur donnant, avant la réaction par l'iode, l'aspect de cellules hydropiques ou vacuolaires (Armanni).

Nous avions été surtout frappés par ce fait que, chez les diabétiques forts, on trouvait constamment, à l'autopsie, une hypertrophie du rein, le foie n'ayant pour ainsi dire pas changé de volume.

L'hypertrophie du rein est facilement expliquée par l'augmentation de volume des cellules des tubes contournés et par la turgescence des glomérules dont les anses vasculaires sont dilatées. Ces modifications, très appréciables au microscope, semblent en rapport avec une suractivité fonctionnelle du rein (filtration et sécrétion exagérées).

Note sur les lésions du rein dans l'éclampsie puerpérale.

(*Soc. Anat.*, 1884.)

A propos d'une communication de Marfan, il est indiqué que, dans une observation personnelle, on trouva à l'autopsie l'utérus volumineux, comprimant les uretères. Les lésions rénales étaient insignifiantes à l'examen histologique, mais les uretères étaient distendus par l'urine et manifestement dilatés.

Cette coïncidence avait fait penser que les accidents éclamptiques étaient probablement la conséquence d'une anurie par compression.

La théorie mécanique de l'anurie était encore acceptée à l'époque et défendue surtout par Halbertsma.

Note sur quelques épithéliomas du rein et leur structure

(*in* Thèse de Brodeur : *De l'intervention chirurgicale dans les tumeurs malignes du rein*, p. 177, 1886).

Note sur le développement du cancer et du sarcome du rein

(*in* Thèse de Guillet : *Sur les tumeurs malignes du rein*, p. 31 et suiv., 1888).

Sur quelques formes rares de cancer du rein. — Forme douloureuse sans tumeur ni hématurie ; — adéno-épithéliomes récents avec infection rapide

(in *Semaine med.*, 1891).

Dans la première observation, il s'agit d'un malade de quarante et un ans, qui souffrait d'une façon excessive dans la région lombaire. Le diagnostic précis ne put être porté dès le début de l'affection. Le rein était inaccessible, pas de ballottement. Aucun trouble fonctionnel, sauf la douleur.

La région lombaire était empâtée, légèrement œdémateuse, avec quelques veines saillantes sous la peau.

Cet ensemble se rapportait beaucoup plus à une affection périrénale, périnéphrite simple ou cancéreuse. Au moment de la nécropsie, le rein apparut appliqué contre la colonne vertébrale par une énorme gangue de tissu cancéreux, au milieu de laquelle il était perdu. L'uretère n'était plus perméable.

On peut même se poser la question de savoir si la tumeur était primitivement rénale et non périrénale.

La seconde note, d'un ordre tout différent, présente un intérêt de premier ordre.

Une des questions posées par Guillet dans sa thèse était la suivante :

Il serait utile de savoir si, dans les cancers du rein, la généralisation est toujours tardive, et si, dans certaines conditions, elle ne peut pas être précoce.

Deux observations répondent affirmativement à cette question.

Dans une première, il s'agissait d'un malade ayant un mal de Pott de la région cervicale, s'étendant un peu sur la région dorsale, et qui mourut d'une affection intercurrente.

Il existait un adénome du rein droit. Du côté de la colonne vertébrale, plusieurs vertèbres étaient en voie de destruction, la dure-mère était également envahie par un tissu mollasse, qui remontait assez haut dans le canal médullaire.

Les tumeurs du rein et de la colonne vertébrale avaient même structure : celle d'un épithéliome à cellules cylindriques claires, à sommet arrondi.

Cette observation démontre la possibilité d'une infection à distance, sous une forme assez rare, par des cellules aberrantes d'une tumeur du rein d'assez petit volume pour ne s'être manifestée par aucun signe clinique important.

Dans une seconde observation, il y avait, avec une tumeur moyenne du rein, envahissement de la veine rénale par des bourgeons épithéliomateux.

Suit une description histologique sur les adéno-épithéliomes du rein, envisagés en général, sur leur mode habituel de progression et sur le mécanisme des infections à distance, par les différentes voies, veineuse et lymphatique.

Infarctus multiples du rein. De l'anurie précoce scarlatineuse

(Voir : J. Rénoy *in Arch. de méd.*, 1886.)

Observation dans laquelle l'examen histologique révéla des embolies multiples des artères du rein, si bien que presque toutes les branches glo-

mérulaires étaient oblitérées et qu'il y avait une nécrose étendue à toute la substance corticale. L'examen bactériologique fut absolument négatif.

Depuis cette époque, nous avons rencontré deux faits semblables, sans qu'il ait été possible de trouver davantage l'origine de ces embolies multiples.

Les lésions étaient, comme dans les infarctus, la non-colorabilité des noyaux et la distension d'un grand nombre d'espaces intertubulaires par des lymphocytes chargés de graisse et probablement de débris épithéliaux.

Maladie d'Addison sans lésions apparentes des capsules surrénales, tubercule accolé au ganglion semi-lunaire droit

(En collaboration avec PERRUCHET, *Sem. med.*, 1892.)

Dans un mémoire assez étendu, Alezais et Arnaud avaient cherché à établir que la destruction des capsules surrénales ne pouvait par elle seule produire la maladie bronzée. Tant que la lésion reste confinée à l'intérieur de la glande, la mélanodermie n'apparaît pas. Si, par contre, la périphérie de l'organe est atteinte, la coloration spéciale de la peau ne tarde pas à se montrer. La condition organique suffisante pour provoquer l'apparition du syndrome d'Addison serait l'altération des ganglions nerveux sympathiques, compris dans l'enveloppe fibreuse des capsules surrénales.

Le plexus solaire et les ganglions semi-lunaires sont en effet souvent indemnes.

La lésion des ganglions nerveux péricapsulaires étant indispensable pour déterminer la production de la maladie bronzée, on comprend que les capsules puissent être complètement infiltrées de matière tuberculeuse, sans qu'il en résulte aucun trouble.

Les capsules ont-elles été, au contraire, attaquées par leur périphérie? l'apparition de la maladie d'Addison peut être précoce.

Il existe peut-être des observations plus favorables encore à la théorie nerveuse ; ce sont celles où les capsules surrénales étant complètement saines, les lésions du système nerveux portent sur des nerfs ou des ganglions assez éloignés de ces organes, pour qu'on ne puisse invoquer des altérations de voisinage.

Suit l'observation, qui diffère de la plupart de celles publiées antérieurement, en ce que les capsules surrénales et le système nerveux péricapsulaire étaient indemnes de toute lésion.

Une observation du même genre, publiée par F. Raymond, est intitulée : Un cas de maladie d'Addison, avec intégrité des capsules surrénales et altérations scléreuses de l'un des ganglions cœliaques.

D'autre part, les observations de Greenhow, Lancereaux, Alezais et Arnaud, démontrent qu'une lésion partielle d'une capsule surrénale peut coïncider avec le développement de la mélanodermie, alors que toute activité glandulaire n'est pas supprimée.

Si donc le système nerveux est le véritable régulateur de la formation du pigment, il est indispensable de préciser où doit porter la lésion, sur les ganglions cœliaques, les filets du sympathique abdominal ou la moelle elle-même.

Il existe à ce sujet tant d'observations contradictoires et si peu de documents complets, par suite de la complexité de ces recherches, que, pour édifier une théorie satisfaisante, il convient d'attendre.

Note sur la *mort subite dans la maladie d'Addison*, in Thèse de Ihler, 1896.

Sous presse : — Article **Rein** in *Manuel de Cornil et Ranvier*, tome IV. En collaboration avec Courcoux.

TUMEURS

Trois cas de cylindromes de la région parotidienne

(En collaboration avec DECLOUX, in *Soc. Anat.*, 1899).

La nature des cylindromes paraît nettement établie quand on soumet les coupes, fixées antérieurement par l'alcool, à la coloraration par la *thionine*, qui fait une élection très nette sur les masses ovoïdes du tissu conjonctif muqueux.

Ces masses sont colorées en rose vif, tandis que les cellules qui sont moulées sur elles conservent une coloration bleu intense. Sur certaines préparations, on voit des tubes épithéliaux à lumière centrale, affectant la disposition des conduits excréteurs des glandes, entourés par un anneau de tissu conjonctif formant gaine, et présentant une coloration identique à la précédente.

Il paraît certain, d'après cela, que les parties roses sont bien des dépendances du tissu conjonctif. Les cellules repoussées par les masses paraissent au contraire nettement épithéliales.

L'analyse des préparations concernant ces trois observations nouvelles, rendue facile par la technique sus-indiquée, vient donc à l'appui de la théorie proposée autrefois par Malassez et semble contraire à l'idée des auteurs allemands, adoptée par Curtis de Lille.

Lésions histologiques de la coccidiose

(in *Soc. Anat.*, 1900).

En réponse à la communication de Wlaeff, sur les lésions provoquées par les blastomycètes pathogènes, qui ne rappellent d'ailleurs en rien les tumeurs

vraies, et sur l'affirmation du même auteur que beaucoup de parasites plus élevés en organisation n'avaient pas la même influence, la discussion s'engage pour préciser l'action des parasites sur les cellules.

Des préparations de foie infesté par le *coccidium oviforme* montrent que les canalicules biliaires sont hérissés de saillies papilliformes qui rappellent surtout l'aspect frangé des trompes utérines. Cette disposition s'exagère d'ailleurs dans toutes les variétés de salpingite.

Mais, pas plus dans les trompes que dans les canalicules biliaires, il ne s'agit d'épithélioma, ni même d'adénome. La prolifération canaliculaire se fait d'ensemble, elle est à la fois conjonctive et épithéliale; il n'y a pas prédominance de développement d'un tissu sur l'autre.

C'est donc une hypertrophie simple, une prolifération irritative et non une tumeur au sens réel du mot.

Discussion sur les lésions provoquées dans les tissus et les organes par le micrococcus neoformans de Doyen

(A propos de plusieurs communications faites par l'auteur, voir *Soc. Anat.*, mars, mai, juin 1905).

Toutes ces lésions peuvent s'expliquer par des processus irritatifs simples, qu'on les observe dans le poumon, le foie, l'estomac, la cavité péritonéale ou toute autre région.

Nulle part n'existe la démonstration d'un sarcome, d'un épithéliome, d'un chondrome.

De même, les lésions ganglionnaires interprétées par l'auteur comme cancéreuses sont d'ordre banal.

Discussion à propos de la communication de Bender sur les métastases dans les kystes mucoïdes de l'ovaire

(*Soc. Anat.*, 1905.)

UTÉRUS

Note sur les lésions de l'endométrite chronique

(En collab. avec V. Cornil, *Soc. Anat.*, 1888).

Dans cette note, il est fait mention du développement considérable que prennent les glandes utérines dans les inflammations chroniques de la muqueuse. Son épaisseur est appréciable à l'œil nu, puisqu'elle peut atteindre deux ou trois millimètres.

L'épaississement de la muqueuse utérine ne s'observe d'ailleurs pas que dans les inflammations. C'est une réaction souvent provoquée par le voisinage de tumeurs très rapprochées, mais quelquefois aussi assez éloignées, tels les fibromes.

Ces altérations doivent être bien connues, car on a pu les confondre avec le début d'une tumeur, lorsque les coupes étaient mal orientées, par exemple, obliques à la surface, au lieu d'être franchement normales. Cependant, pour un observateur exercé, les différences sont toujours notables, la disposition des cavités de l'épithélioma cylindrique du corps de l'utérus, ayant peu d'analogies, avec le contour si régulièrement cylindrique des glandes hypertrophiées, dans le cas d'inflammation.

La transformation du stroma de la muqueuse et la néoformation des glandes, paraissent être, dans les métrites, deux phénomènes intimement liés l'un à l'autre.

Tuberculose primitive du col de l'utérus

(En collaboration avec V. Cornil, *Revue de Chirurgie*, 1888).

La lésion utérine était tellement accusée dans ce fait, que le diagnostic d'épithélioma fut posé et l'ablation de l'utérus considérée comme inévitable.

Il y avait une infiltration très marquée du col utérin. Les tubercules élémentaires étaient nombreux, et les glandes du col, irritées par voisinage, avaient pris un développement excessif.

Peu de temps après, nous avons eu l'occasion d'examiner une tuberculose sous-muqueuse très étendue du corps de l'utérus.

DIVERS

Fièvre typhoïde ataxo-adynamique. Laryngite pseudo-membraneuse.

(*Soc. Anat.*, 1880.)

Leucocythémie splénique à forme latente, hématémèses, mélæna.

(*Soc. Anat.*, 1880.)

Les symptômes gastriques et intestinaux avaient donné le change, et, en présence de signes tels que hématémèses noires à répétition, melæna, tumeur très nette occupant la grande courbure, on était autorisé à admettre l'existence d'un cancer de l'estomac. Si l'examen du sang avait été pratiqué dès le début, l'erreur aurait été évitée, puisque, fait après la mort, dans plusieurs veines, il montra une quantité énorme de globules blancs.

A l'autopsie, le volume considérable de la rate et la présence d'hémorragies intra-musculaires firent penser à une leucocythémie splénique, surtout lorsqu'après examen du tube digestif on se fut assuré qu'il n'existait pas trace de tumeurs.

La rate était en même temps indurée.

Multiplicité des bacilles dans l'épiploïte tuberculeuse

(En collab. avec POTIER, *Soc. Anat.*, 1898.)

A propos de deux faits d'augmentation de volume de l'épiploon, formant

un énorme plastron de deux ou trois centimètres d'épaisseur au-devant de la masse intestinale.

Les bacilles étaient tellement nombreux qu'avec un faible grossissement leurs amas se distinguaient, après coloration par le Ziehl, sous forme de taches rouges très apparentes. A un fort grossissement, le feutrage des bacilles était excessivement serré, formant des agglomérations aussi denses que celles du bacille lépreux.

Nous connaissons quelques observations semblables.

Il existe en plus une particularité anatomique assez intéressante à signaler dans ces deux faits, c'est qu'il n'existait presque pas de tubercules élémentaires, avec cellules géantes, mais de larges infiltrations caséeuses, assez pauvres en éléments figurés.

Sur les pigmentations pathologiques.

(*Soc. Anat.*, 1895.)

Dans beaucoup de circonstances, les pigmentations pathologiques présentent les mêmes réactions micro-chimiques que celles considérées comme spéciales au pigment trouvé dans les cirrhoses pigmentaires.

Ces pigments n'appartiennent donc pas exclusivement à la cachexie du diabète sucré.

C'est la confirmation des faits relatés antérieurement par Perls, Langhans, Quincke, Kelsch et Kiener.

Exemples : 1° Sur un foie de cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique, réaction positive par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydique dilué.

2° Même réaction positive sur un rein d'hémoglobinurie paroxystique, avec infiltration ocre très prononcée.

3° Un foie cirrhotique très pigmenté, ainsi qu'une rate, contenant une certaine quantité de pigment, provenant d'un malade atteint de tuberculose

généralisée, soumis aux mêmes réactifs, ont donné des résultats semblables.

4° Sur des dépôts pigmentaires, situés au voisinage d'anciens foyers hémorragiques, — même résultat.

De même, pour des pigments divers trouvés dans une *tumeur*, au niveau des *corps jaunes*, dans les ganglions, etc.

Les mêmes agents chimiques ne produisent aucune réaction sur les pigments naturels (granulations pigmentaires des cellules nerveuses, des cellules méningées, etc.), pigment addisonnien, etc.

Les pigments naturels se distinguent encore des pigments ocre par ce fait qu'ils abandonnent les cellules dans lesquelles ils sont incorporés, et se dissolvent en totalité dans une solution concentrée de potasse ou d'ammoniaque. La matière mélanique, *mélanine* de Ch. Robin, reste donc en solution limpide et ne se précipite pas par le repos. Le pigment ocre, dans les mêmes conditions, quitte les cellules, mais il ne se dissout pas dans la solution alcaline forte; il tombe au fond du tube à expérience à l'état de grains pulvérulents, irréductibles par les alcalis.

En résumé, les pigments mélaniques sont élaborés directement par les cellules, ils en font partie intégrante, les pigments ocre sont simplement déposés dans les cellules qu'ils encombrent.

On les rencontre dans toutes les circonstances où se produisent des destructions sanguines partielles (foyers hémorragiques) ou générales (anémie pernicieuse, paludisme, infections et intoxications diverses spontanées ou expérimentales); ce sont des pigments de destruction globulaire par opposition aux autres, qui sont des pigments d'élaboration physiologique.

Pour les *pigments*, voir encore : Thèse de Marotte, *Contribution à l'étude des pigments pathologiques* (1896);

Et Thèse de Caramanos, *Des cachexies pigmentaires et en particulier des cachexies pigmentaires diabétique et alcoolique* (1897).

Examen histologique d'un cas de parotidite ligneuse

(Voir obs. Morestin, *Soc. Anat.*, 1896.)

Parotidite à évolution lente, observée chez un enfant de deux ans ayant simulé une tumeur.

Les lésions histologiques, dans leur ensemble, donnent l'idée d'une inflammation sub-chronique de toute la glande, par une infection primitivement canaliculaire, limitée aux tubes excréteurs, puis gagnant les culs-de-sac glandulaires les plus reculés.

Quant à la nature et à l'origine de cette parotidite, les renseignements ont été insuffisants à les faire connaître.

Cancer massif du pancréas et diabéte

(En collab. avec Ameuille, *Presse méd.*, 1907).

On sait l'importance séméiotique de la glycosurie au cours des pancréatites chroniques, de l'obstruction calculeuse du canal de Wirsung suivie d'atrophie du pancréas, et peut-être aussi de toute destruction de la glande, quelle qu'en soit d'ailleurs la nature. Bien qu'il y ait encore sur ce sujet de nombreuses incertitudes, la pathologie expérimentale n'en a pas moins confirmé le sens général du phénomène.

En revanche, la glycosurie est de moindre valeur, dans l'évolution des néoplasmes du pancréas. On peut, en pareil cas, opposer sa faible intensité, son irrégularité et même son absence, à la grande fréquence de l'ictère, à la dilatation de la vésicule, à l'amaigrissement rapide, tous signes qui, réunis, permettent, sauf exception, d'établir un diagnostic définitif.

Pourquoi, dans le plus grand nombre des faits, la glycosurie est-elle peu accusée? pourquoi disparaît-elle rapidement? pourquoi même manque t-elle? sinon, parce que le cancer du pancréas est souvent limité, occupant

la tête, le corps ou la queue de l'organe, mais en respectant une grande partie de la glande.

Telle est l'idée que l'on peut logiquement émettre, de même que l'on doit chercher la signification véritable des observations de cancer du pancréas, dans l'évolution desquels la glycosurie présente un taux inaccoutumé, dépassant par exemple, plusieurs centaines de grammes par jour.

C'est à cette dernière catégorie qu'appartient l'observation qui fait l'objet de cette note. Elle se rapporte à un cancer massif du pancréas, accompagné de glycosurie abondante, tellement abondante que l'on aurait pu songer à un diabète vrai, compliqué d'ictère. Après les constatations nécropsiques, le problème se résume à ces termes : le diabète était-il symptomatique de la tumeur du pancréas? en était-il indépendant, ou plutôt existait-il avant l'apparition du néoplasme? Nous avons conclu à l'existence d'un diabète symptomatique.

Les variations de la glycosurie dans les cancers du pancréas.
(Cette communication n'ayant pas paru dans les *Bulletins de l'Académie* nous la publions *in extenso.*)

(*Acad. de méd.*, 17 mars 1908.)

Dans une note parue au mois de mars 1907 (*Presse médicale*) et intitulée : « Cancer *massif* du pancréas et diabète », nous avons essayé d'établir, avec Ameuille, que, pour que la glycosurie apparût et s'établît d'une façon *définitive*, deux conditions étaient indispensables : 1° l'étendue de la destruction cancéreuse; 2° la nature du régime alimentaire suivi par les malades.

Ces deux propositions nous paraissaient se dégager nettement de notre observation personnelle, ainsi que de l'analyse critique d'un certain nombre de faits épars dans les publications, et suffisamment explicites pour qu'aucun doute ne subsistât sur l'interprétation qu'il convenait d'en donner. Rappelons quelques points de notre observation.

Un homme de cinquante-trois ans, *ictérique* depuis plusieurs mois, et notablement amaigri, présentait en même temps une glycosurie très marquée. Pendant les *six semaines* où nous avons pu le suivre, la glycosurie oscilla, de 115 grammes jour de l'entrée, à 250, 300 et 340 grammes par jour. Puis, à mesure que l'état général s'aggrava, la glycosurie descendit d'une façon régulière, à 150 grammes, 87 grammes, 36 gr. 80. Enfin, la veille de la mort, les urines ne contenaient plus de sucre. Le fait dominant de cette observation est qu'en pleine évolution cancéreuse, soit environ un mois avant la mort, la glycosurie atteignit le chiffre le plus élevé de toute la série, soit 340 grammes par jour.

Que nous fit voir l'autopsie :

1. L'existence d'un *cancer massif* du pancréas, ayant envahi l'organe dans sa totalité, sans respecter aucune région, tout au moins à première vue.

2. Des noyaux secondaires dans le foie, très peu augmenté de volume (il pesait 1 650 grammes). Ajoutons, fait assez rare, que la vésicule biliaire n'était pas distendue.

L'examen histologique montra que, dans presque toute l'étendue de la glande, depuis son extrémité splénique jusqu'à une petite distance de l'intestin, tous les acini glandulaires avaient disparu. Seul le canal central était reconnaissable, on pouvait le suivre sur toutes les coupes où il apparaissait dilaté, recouvert de son épithélium.

Quant aux acini, aux grains grandulaires et aux îlots de Langerhans, ils étaient remplacés par des cavités à contour net, revêtues d'épithélium cylindrique disposé sur une seule couche. Cet aspect se retrouvait à peu près le même dans les régions avoisinant la paroi duodénale. Cependant, en de rares points, on retrouvait encore quelques vestiges de la glande.

Le cancer était, en résumé, un épithélioma cylindrique d'une variété assez banale, comme le sont la plupart de ceux qui se développent aux dépens des conduits excréteurs des glandes. Il n'offrait d'intérêt réel que par son étendue.

Mais, si l'importance de la glycosurie est dans un rapport aussi étroit avec l'étendue du cancer, comment expliquer que, dans certaines observations de cancer pancréatique, avec destruction en apparence totale de la glande, la glycosurie ait fait défaut (observations d'Ewald et de von Hansemann).

C'est qu'il y a lieu de distinguer (et c'est ici que se place notre seconde proposition touchant l'importance du régime alimentaire), c'est qu'il y a lieu de distinguer, parmi les malades atteints de cancer du pancréas, ceux qui s'alimentent normalement ou d'une façon exagérée, et ceux dont l'anorexie est à peu près complète.

Ces derniers sont de beaucoup les plus nombreux. Et, de fait, chez les malades d'Ewald et de von Hansemann, de même que dans un assez grand nombre d'observations similaires, l'anorexie est indiquée d'une manière expresse.

Il est établi d'autre part que, chez des malades atteints de cancer du pancréas *sans glycosurie*, l'ingestion de doses élevées de sucre a déterminé pendant toute la durée de l'expérience la glycosurie alimentaire (observations de Dutil, Parisot et Wille).

Inversement, si l'on oblige les malades atteints de cancer du pancréas *avec glycosurie* à suivre un régime complètement dépourvu d'hydrates de carbone, on peut assister à la disparition du sucre. Kesteven a réalisé cette expérience.

Nous avions tenté, sans succès d'ailleurs, une épreuve semblable chez notre malade, car, au moment même où la glycosurie présentait son chiffre le plus élevé, il se montrait rebelle à tout conseil et son régime comprenait, en plus de ce qui lui était prescrit, quantité d'autres aliments azotés, hydrocarbonés ou sucrés, qu'il se procurait au dehors.

Cependant, une observation toute récente est venue nous démontrer l'influence non discutable qu'il faut attribuer au régime dans l'apparition

ou la cessation de la glycosurie. Cette observation vient naturellement se placer à côté de celle de Kesteven.

Il s'agit d'un homme de cinquante et un ans, qui avait présenté dans sa première jeunesse un grand nombre de coliques hépatiques, les avait vu disparaître et s'était maintenu en excellente santé jusqu'à l'âge de cinquante ans.

Ce n'est qu'en 1906 que se montrèrent des signes de dyspepsie flatulente, qui allèrent en s'accentuant jusqu'au milieu de l'année 1907.

En même temps, les matières fécales avaient changé d'aspect, elles étaient plus molles et plus abondantes qu'autrefois, il y avait de la lientérie. A ces troubles légers vinrent s'ajouter très rapidement les symptômes révélateurs d'une affection plus grave. En septembre, les matières fécales se décolorent et l'ictère apparaît pour ne plus rétrocéder.

Une analyse d'urine, faite quelque temps après l'apparition de cet ictère, permit de constater la présence d'une forte proportion de sucre. Il y en avait environ 140 grammes dans les vingt-quatre heures. Or jamais, à aucune époque, il n'avait existé chez cet homme la moindre ébauche de glycosurie. Dès lors, la vésicule biliaire étant très apparente, et l'ictère prononcé, on pouvait affirmer la présence d'un cancer du pancréas. Cette idée étant admise, un régime antiglycosurique fut institué et, en l'espace de vingt jours, le sucre tomba progressivement à 31 gr. 98, 17 gr. 32, 13 gr. 10 et enfin à 0.

Au moment où la glycosurie était déjà en décroissance, le malade fut soumis à un repas d'épreuve. L'analyse des matières fécales démontra que 91 p. 100 des graisses ingérées avaient échappé à la transformation. Proportion excessivement élevée, puisque, à l'état normal, 4 à 5 p. 100 des graisses seulement ne sont pas utilisées.

Malgré ce nouvel élément en faveur d'un néoplasme du pancréas, le malade, se croyant toujours attoint de lithiase, insista pour être opéré.

A travers l'incision abdominale, on explora la région pancréatique. Une

tumeur assez volumineuse occupait la tête et une partie du corps de l'organe. La mort survint quelques jours après.

Le pancréas n'ayant pu être recueilli, il est impossible de dire si le microscope nous aurait révélé des lésions aussi étendues que dans le premier cas.

Toujours est-il que la glycosurie n'apparut chez ce malade qu'à l'occasion d'un assez volumineux cancer du pancréas et qu'elle fut rapidement dissipée à la suite d'un changement de régime et d'un traitement approprié.

D'après ces deux exemples, et d'après les observations que nous avons analysées, les conditions pathogéniques des glycosuries faibles et passagères et des glycosuries plus accusées ou permanentes, au cours des cancers pancréatiques, paraissent être les suivantes. Il y aurait toujours, comme lésion fondamentale, une destruction glandulaire plus ou moins accusée. Mais la glycosurie ne deviendrait permanente et n'atteindrait des chiffres élevés que si, le pancréas étant à peu près complètement détruit, les malades se soumettaient à une alimentation mal réglementée et surabondante.

Bien que, ainsi qu'on l'a répété souvent, le diabète pancréatique, chez l'homme, ne puisse être identifié au *diabète expérimental*, les circonstances dans lesquelles ils se produisent étant différentes, on peut constater néanmoins que les expériences si décisives de Mehring et Minkowski ne sont pas contradictoires des idées que nous venons d'émettre. Ces auteurs n'ont pas seulement établi que l'extirpation totale du pancréas entraîne une glycosurie persistante avec n'importe quel mode d'alimentation. D'autres résultats ont été obtenus et Minkowski (1893) rappelle, en y insistant, qu'à la suite d'extirpations incomplètes du pancréas, on peut observer des glycosuries faibles où le sucre n'apparaît que si l'on soumet l'animal en expérience à un régime fortement hydrocarboné. Si, dans les mêmes circonstances, on s'adresse à un carnivore, et que l'on soumette un chien, par exemple, à un régime exclusivement azoté, la glycosurie fait défaut.

En regard de ces expériences, on peut concevoir l'existence de glycosuries passagères, dans le cancer du pancréas. Elles semblent rationnelles, lorsque, par suite du manque d'appétit, les malades se trouvent soumis à un régime alimentaire insuffisant ou très faiblement hydrocarboné.

D'autre part, les glycosuries fortes évoluent comme le diabète vrai, dont elles présentent les symptômes, jusque dans les derniers jours. A cette phase ultime et du seul fait de la cachexie, le sucre disparaît. La condition anatomique nécessaire à la production de ces diabètes persistants serait l'existence d'un cancer massif du pancréas, ou tout au moins d'un cancer très étendu, avec atrophie plus ou moins complète de la glande, comme on en trouve des observations dans le *Traité de Frerichs*, la thèse de Thiroloix et le mémoire de Courmont et Bret.

Parmi les causes de cette atrophie, il est naturel, dans quelques cas, d'attribuer un certain rôle à l'oblitération du canal de Wirsung, avec hypertension rétrograde et sclérose consécutive, précédée ou non d'angio-pancréatite.

Convient-il maintenant de tenir compte, dans les variations de la glycosurie, du type histologique de la tumeur pancréatique? On pourrait le croire, puisque Bard et Pic ont supposé que, si le sucre disparaissait vers la fin de la maladie, c'est que les cellules cancéreuses, en se multipliant, pouvaient subvenir à la fonction amoindrie de la glande. Cette assertion nous paraît quelque peu paradoxale, car elle sous-entend que la cellule cancéreuse conserve les propriétés physiologiques de la cellule originelle, et nous pouvons dire, sans nous y arrêter davantage, que nous avons beaucoup de preuves du contraire. Dans le cas particulier, il faudrait établir tout d'abord que les cancers du pancréas au cours desquels la glycosurie se manifeste appartiennent au type glandulaire, dénommé communément type acineux. Et nous savons par ailleurs que la grande majorité de ces néoplasmes relèvent du type cylindrique, comme dans notre premier cas.

Il est un autre point de physiologie cellulaire qui n'a pas encore retenu suffisamment l'attention et que nous signalerons en terminant. C'est que les cellules des cancers pancréatiques, qu'elles soient du type glandulaire ou du type excréteur, contiennent, lorsque les tumeurs ont été recueillies dans des conditions convenables d'examen, une proportion plus ou moins grande de glycogène. La glycosurie constatée pourrait-elle provenir de la transformation de cette substance. Nous pouvons répondre par la négative, car la glycogénèse n'est pas l'apanage des cancers pancréatiques, on la retrouve, ainsi que nous l'avons établi, dans l'universalité des tumeurs.

Le cancer du pancréas, pour conditionner la glycosurie, agit donc comme toute cause habituelle de destruction, c'est-à-dire au même titre que les inflammations canaliculaires, la lithiase et surtout les scléroses pancréatiques. Quant à se prononcer actuellement sur le déterminisme exact de cette glycosurie, sur le mécanisme de son apparition et de ses variations, cela est aussi impossible à faire que pour le diabète pancréatique considéré en général.

Aussi, nous ne retiendrons comme définitivement établie que la relation de causalité, vérifiée par la clinique et l'anatomie pathologique, et nous formulerons ainsi notre conclusion :

La glycosurie passagère, ainsi que le syndrome diabétique persistant, appartiennent à certaines formes anatomiques particulièrement destructives de cancers du pancréas.

Infection mortelle, causée par un becille intermédiaire au bacille d'Eberth et au paratyphique A de Brion et Kayser

(In *Arch. de med. expér.*, nov. 1908).
(En collab. avec F. Farov.)

Nous avons observé un cas de fièvre continue à forme typhoïde, hypertoxique et hyper-infectieuse, accompagnée d'hémorragies intestinales

nombreuses, compliquée de broncho-pneumonie, qui s'est terminée par la mort, au bout de cinquante jours.

L'évolution de la maladie se distinguait de celle de la fièvre typhoïde par plusieurs points : absence d'épistaxis et de taches rosées; constipation permanente; longue durée de l'affection, enfin, température en plateau, se terminant par une série de grandes oscillations, comme dans la plupart des paratyphoïdes; elle se différenciait de celles-ci, uniquement par sa gravité et sa terminaison fatale.

L'autopsie a révélé des lésions semblables à celle que l'on rencontre dans la dothiénentérie, mais relativement peu accusées, étant donnée la sévérité de la toxi-infection : foie gras infectieux, avec participation légère des voies biliaires intra-hépatiques; rate et ganglions lymphatiques, à peine hypertrophiés, présentant une réaction macrophagique et congestive très marquée; ulcérations intestinales discrètes et peu profondes, sur un intestin très congestionné, mais infiltré de leucocytes assez rares; enfin broncho-pneumonie bilatérale à petits foyers purulents, disséminés.

La culture du sang nous a permis d'isoler un bacille très semblable au bacille d'Eberth, mais donnant sur bouillon, sur gélose et sur pomme de terre des cultures moins abondantes que lui. Il ne liquéfie pas la gélatine, ne produit pas d'indol, ne coagule pas le lait; sur lait tournesolé, sur bouillon au rouge neutre, il donne des réactions intermédiaires à l'Eberth et au paratyphique A de Brion et Kayser. Sur les milieux sucrés, il se rapproche par certains caractères du bacille typhique; par d'autres du A, mais, d'une façon générale, il fait fermenter les sucres, plus que l'Eberth et moins que le A. Il en est de même sur les milieux d'Orlowski.

Les agglutinations confirment les résultats donnés par les cultures : le sérum de typhique agglutine le bacille isolé, mais à un taux moindre que l'Eberth, incomplètement, et seulement après trois mois de passage sur différents milieux; d'un autre côté, le sérum d'un lapin, immunisé contre

notre bacille, agglutine très fortement celui-ci, également aussi l'Eberth et le paratyphique A, mais à un taux bien moins élevé.

Le bacille isolé par nous a donc sa place entre le bacille d'Eberth et le paratyphique A de Brion et Kayser. Les agglutinations, les cultures le montrent d'une façon très nette; mais, d'autre part, l'étude clinique et anatomo-pathologique de notre observation vient confirmer cette conclusion.

Notre cas, ainsi que ceux de Longcope, de Wells et Scott, de Tuttle, de Lecount et Kirby, de Sion et Negel, de Lucksch, etc., montre l'analogie qui existe entre l'évolution et les lésions de la fièvre typhoïde et des paratyphoïdes.

Suivant les observations, on ne trouve que des degrés en plus ou en moins. Il semble que l'on soit simplement en présence d'une seule et même affection, dont la forme clinique et l'intensité des lésions varient aussi peu que les caractères agglutinants et culturaux des bacilles isolés, dans les différents cas.

D'autre part, étant donnés les rapports étroits qui unissent les différentes classes de paratyphoïdes à la fièvre typhoïde, étant donnés les nombreux types de bacilles déjà isolés, dans les groupes A et B et entre les groupes A et B (Lecount et Kirby), nous croyons pouvoir conclure que, très probablement, des observations ultérieures viendront combler les vides qui existent encore entre ces différents groupes, et démontrer que tous ne sont que les produits successifs d'une seule et même famille. Nous irons plus loin, et ajouterons : ne se trouve-t-on pas en présence d'un seul et même micro-organisme, dont les caractéres biologiques et physiologiques variés correspondent à des types ou à des races qui en expliquent la diversité morbide?

TABLE DES MATIÈRES

I. — TRAVAUX SUR LE REIN

II. — TRAVAUX SUR L'INFLAMMATION, LES ARTÉRITES ET LES SCLÉROSES

III. — TRAVAUX SUR LES TUMEURS

IV. — TRAVAUX SUR LA GLYCOGÉNÈSE

V. — TRAVAUX DIVERS

SYSTÈME CIRCULATOIRE

SYSTÈME NERVEUX

FOIE

KYSTES HYDATIQUES

REIN

TUMEURS

UTÉRUS

DIVERS



1084-08. — Coulommiers. Imp. Paul BRODARD. — 10-08.